
Capítulo 1*. Infección aguda por el VIH

Introducción

El síndrome de la inmunodeficiencia humana (sida) está producido por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2). En el presente texto, como en la mayoría de los demás, cuando se habla del VIH, sin especificar el tipo, habitualmente se está haciendo referencia al VIH-1, que es el responsable de la inmensa mayoría de casos de sida.

La infección aguda, síndrome retroviral agudo o primoinfección por el VIH se manifiesta clínicamente en el 40 al 90 % de los sujetos que se contagian de dicho virus. Este proceso está relacionado con un alto nivel de replicación del VIH y con la respuesta inmune que se produce en el organismo contra el virus inmediatamente después de producirse el contagio. Dado que cada día se producen 14.000 nuevos casos de infección por el VIH en todo el mundo, este cuadro es parte importante del diagnóstico diferencial en pacientes con fiebre de causa desconocida, erupción maculopapular y adenopatías.

La mayoría de las veces no se realiza el diagnóstico de la infección aguda por el VIH. Ello se debe fundamentalmente a la inespecificidad del cuadro clínico y a la ausencia de anticuerpos contra el VIH durante esta fase inicial de la infección. Generalmente este proceso se cataloga de cuadro gripal o viral inespecífico. Su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, y se basa en el antecedente de exposición al virus, en el reconocimiento del cuadro clínico, y en la realización de los análisis adecuados (ARN del VIH o antígeno p24 que suelen ser positivos, y anticuerpo del VIH que suele ser negativo).

El correcto diagnóstico de esta entidad es importante tanto para el propio sujeto afectado, que puede beneficiarse de un adecuado tratamiento en esta fase inicial de la infección (véase abajo), como para sus posibles contactos, en los que puede prevenirse el contagio.

Manifestaciones clínicas

Tras un periodo de incubación que puede durar desde unos pocos días hasta unas pocas semanas, aparece un cuadro agudo similar al de la gripe. Los síntomas más frecuentes son fiebre, erupción maculopapular, úlceras bucales, adenopatías, artralgias, faringitis, malestar, anorexia, pérdida de peso, meningitis linfocitaria y mialgias (tabla 1). En un estudio de Hecht et al. publicado recientemente, los datos clínicos que mostraron mayor sensibilidad para el diagnóstico de infección aguda por el VIH fueron la fiebre (80 %) y el

* Adaptado de M. Altfeld y B. D. Walker

malestar general (68 %), y los que mostraron mayor especificidad fueron la pérdida de peso (86 %) y las úlceras bucales (85 %). En dicho estudio los datos que mostraron un valor predictivo positivo más alto fueron la fiebre y la erupción cutánea (especialmente si estaban asociadas), seguidos de las úlceras bucales y la faringitis. En otro estudio, realizado por Daar et al., los datos clínicos con mayor valor predictivo para diagnosticar infección aguda por el VIH fueron la fiebre, erupción cutánea, mialgias, artralgias y sudor nocturno.

La fase sintomática de la infección aguda por el VIH suele durar de 7 a 10 días, y raras veces supera los 14 días. La mayor o menor gravedad de este proceso tiene implicaciones pronósticas, de modo que en los pacientes con cuadros clínicos más intensos y más prolongados la progresión de la infección por el VIH tiende a ser más rápida.

Tabla 1: Manifestaciones clínicas de la infección aguda por VIH (Fuente: Hecht FM et al. AIDS 2002).

Manifestaciones clínicas	Frecuencia	Odds ratio (intervalo de confianza del 95%)
Fiebre	80%	5,2 (2,3-11,7)
Erupción cutánea	51%	4,8 (2,4-9,8)
Úlceras bucales	37%	3,1 (1,5-6,6)
Artralgias	54%	2,6 (1,3-5,1)
Faringitis	44%	2,6 (1,3-5,1)
Anorexia	54%	2,5 (1,2-4,8)
Pérdida de peso > 2,5 Kg.	32%	2,8 (1,3-6,0)
Malestar general	68%	2,2 (1,1-4,5)
Mialgias	49%	2,1 (1,1-4,2)
Fiebre y erupción cutánea	46%	8,3 (3,6-19,3)

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección aguda por el VIH se realiza mediante la detección del VIH. Generalmente el anticuerpo contra dicho virus es todavía indetectable en esta fase de la infección. Existen varias modalidades de detección del VIH, pero la más sensible es la determinación del ARN del VIH o carga viral en el plasma.

Según un estudio reciente, todos los métodos de detección del ARN del VIH (PCR, ramificación de cadenas de ADN y GenProbe) poseen una sensibilidad del 100 %, pero ocasionalmente, en el 2 al 5 % de casos, dan resultados falsos positivos. En estos resultados falsos positivos suelen detectarse menos de 2.000 copias de ARN del VIH por ml, niveles muy inferiores a los que aparecen en la infección aguda por el VIH, en la que casi siempre se detectan niveles superiores a 100.000 copias por ml, y con frecuencia superiores a 1.000.000 de copias por ml. Además, en los casos de falso positivo, la repetición de la

determinación del ARN del VIH en la misma muestra y con el mismo método generalmente da un resultado negativo. Si existe alguna duda, puede repetirse la determinación del ARN del VIH en una nueva muestra. Con estos procedimientos, la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico son de prácticamente el 100 %. Sin embargo, con la detección del antígeno p24 la sensibilidad es sólo del 79 %, aunque la especificidad es prácticamente del 100 %. En cualquier caso, el diagnóstico de infección por el VIH debe confirmarse unas semanas más tarde mediante la determinación del anticuerpo contra el virus.

Durante la infección aguda por el VIH suele observarse una marcada reducción del recuento de linfocitos CD4, que posteriormente se recupera, aunque con frecuencia no se vuelve a alcanzar la cifra normal anterior a la contracción de la infección. Por el contrario el recuento de linfocitos CD8 asciende inicialmente, lo cual resulta en un cociente de linfocitos CD4/linfocitos CD8 < 1 .

El diagnóstico diferencial de la infección aguda por el VIH debe realizarse principalmente con la mononucleosis infecciosa. Otros procesos con los que puede confundirse son las hepatitis agudas, gripe, toxoplasmosis, sífilis, y algunos efectos secundarios de distintos medicamentos.

En resumen, lo más importante para diagnosticar correctamente la infección aguda por el VIH es tenerla bien presente como posibilidad al evaluar cuadros clínicos compatibles. La confirmación del diagnóstico es sencilla y sólo requiere la determinación del anticuerpo y el ARN del VIH. La interpretación de estos resultados se resume en el algoritmo de la Figura 1.

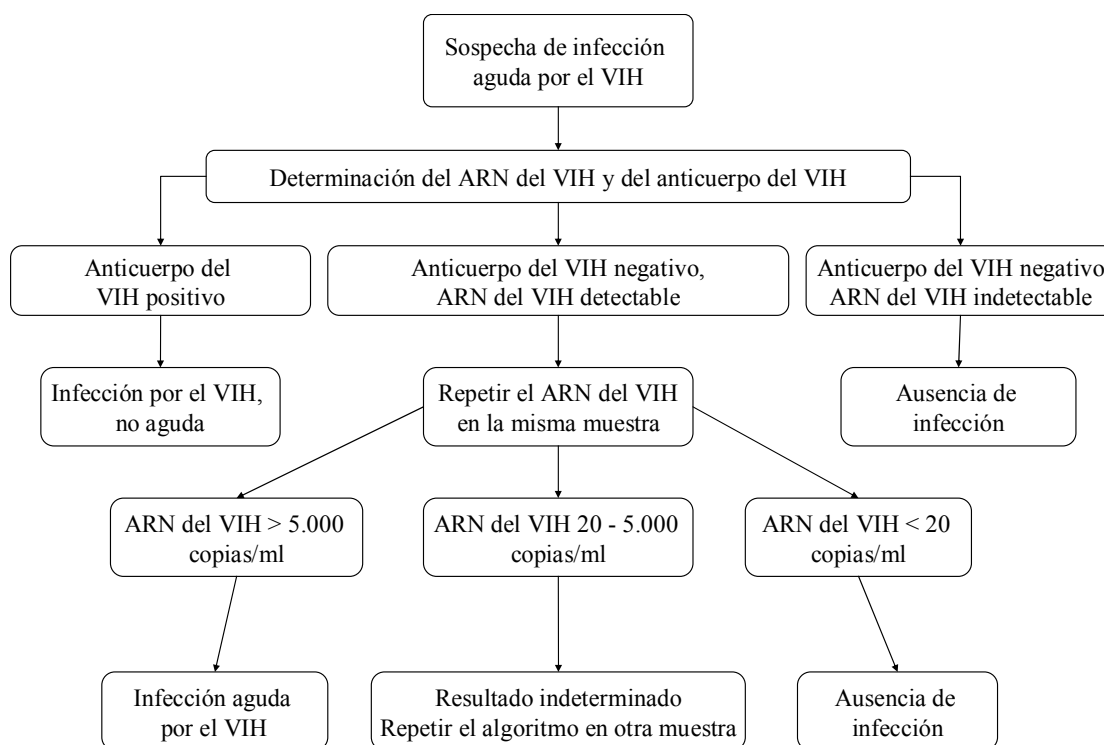


Figura 1: Algoritmo para el diagnóstico de la infección aguda por el VIH (adaptado de Hecht et al., AIDS 2002).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la infección aguda por el VIH es limitar en todo lo posible el número de células infectadas, preservar la respuesta inmunológica del organismo contra el VIH y si es posible reducir el nivel basal de carga viral en el organismo. Varios estudios han demostrado que el tratamiento antirretroviral durante la infección aguda por el VIH permite una supresión del virus a largo plazo, potencia la conservación e incluso el incremento del número de linfocitos T colaboradores con especificidad anti-VIH, y favorece la presencia de una población viral muy homogénea a largo plazo. Los primeros estudios piloto con pacientes que recibieron tratamiento para la infección aguda por el VIH, y que posteriormente continuaron con interrupciones estructuradas del tratamiento, mostraron que con esa estrategia terapéutica puede lograrse el estímulo de la respuesta inmune contra el VIH. En muchos de esos pacientes, al retirar el tratamiento, persiste durante al menos 3 años una carga viral del VIH inferior a 5.000 copias por ml. Sin embargo, en otros pacientes, especialmente tras un seguimiento prolongado, se observa una elevación substancial de la carga viral, que obliga a instaurar un tratamiento antirretroviral convencional.

Hasta ahora no se ha conseguido demostrar que el tratamiento de la infección aguda por el VIH suponga un beneficio clínico a largo plazo. Tampoco se sabe cuánto tiempo puede pasar entre la infección aguda y el inicio del tratamiento sin perder los beneficios clínicos, virológicos e inmunológicos. A la vista de ello, los sujetos con infección aguda por el VIH únicamente deben recibir tratamiento si están incluidos en algún ensayo clínico que evalúe la eficacia del mismo. Cuando ello no es factible, la decisión de iniciar tratamiento debe discutirse detalladamente con el paciente. En el caso de prescribirse tratamiento, generalmente se continúa durante un año, y a continuación suelen utilizarse protocolos de interrupción estructurada del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe estar informado sobre los posibles riesgos y beneficios del mismo, incluyendo detalles sobre los efectos secundarios de los fármacos, desarrollo de resistencia, síndrome retroviral agudo al suspender el tratamiento y aumentar la carga viral, y riesgo de transmisión y de superinfección por VIH durante la interrupción del tratamiento.

Referencias bibliográficas

Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000, 407:523-6.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11029005>

Kahn JO, Walker BD. Acute HIV type 1 infection. *New Eng J Med* 1998, 339:33-9.

Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R et al. Cellular Immune Responses and Viral Diversity in Individuals Treated during Acute and Early HIV-1 Infection. *J Exp Med* 2001, 193:169-180. <http://amedeo.com/lit.php?id=11148221>

Hecht FM, Busch MP, Rawal B et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002, 16:1119-1129. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004270>

Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002, 288:222-235. <http://jama.ama-assn.org/issues/v288n2/ffull/jst20002.html>

Daar E, Little S, Pitt J et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001, 134:25-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11187417>

The PRN Notebook – Special Edition February 2002: Primary HIV-1 Infection. (<http://www.prn.org>)

Capítulo 2*. Tratamiento de la infección crónica por el VIH

Primera parte: Recuerdo histórico

El desarrollo del tratamiento antirretroviral ha sido uno de los avances más importantes de toda la historia de la medicina. En muy pocos otros casos los progresos en el conocimiento y el control de una enfermedad han sido tan rápidos como en la infección por el VIH. De todos modos, en los pocos años transcurridos desde el inicio de la epidemia del sida, ha habido fases de optimismo, pero también fases de pesimismo en la lucha contra esta infección. Zidovudina (AZT) comenzó a ensayarse en el hombre de 1985, y se introdujo en el tratamiento de la infección por el VIH en marzo de 1987. Entre los años 1987 y 1990 únicamente estaba disponible la monoterapia con este fármaco, que constituía un arma esperanzadora, pero con discreta eficacia en la lucha contra el VIH (Volberding et al. 1990, Fischl et al. 1990). En 1992, el estudio Concorde, supuso el espaldarazo definitivo a la idea desarrollada a lo largo de los años previos de que realmente la eficacia de la monoterapia era muy escasa (Hamilton et al. 1992, Concorde 1994). Este estudio supuso un auténtico jarro de agua fría tanto para los pacientes como para los clínicos, que duró varios años.

Entre 1991 y 1994 se introdujeron zalcitabina, didanosina y estavudina, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) como AZT, y también de escasa eficacia contra el VIH. En aquellos años existían incertidumbres en torno a cuál de los ITIAN era el más adecuado, qué dosis era la más eficaz, o cuándo debía iniciarse el tratamiento. Por ejemplo, una de las dudas que existía era si estaba justificado o no que los pacientes se despertaran a media noche para tomar la sexta dosis diaria de AZT. En esa época fallecieron muchos de los pacientes que se habían contagiado en la primera mitad de la década de los 80, y se crearon diversas infraestructuras para atender a los enfermos, como organizaciones de afectados, centros de acogida, hospitales de día, etc. Las enfermedades oportunistas y la muerte de los pacientes eran asumidas como algo normal, pero el tratamiento de las enfermedades oportunistas se desarrolló y perfeccionó, hasta constituir con diferencia la principal actividad de los clínicos de la época. Con fármacos como sulfametoxazol/trimetoprim, pentamidina, ganciclovir, foscarnet o fluconazol se consiguió salvar numerosas vidas. Y algunos expertos plantearon la posibilidad de desarrollar algo así como mega-profilaxis, que abarcara a todas las enfermedades oportunistas que se pudiera. Sin embargo, el pesimismo seguía

* Adaptado de C. Hoffmann

dominando el panorama, como quedó bien patente en la IX Conferencia Mundial del Sida, celebrada en Berlín en junio de 1993.

En septiembre de 1995 se presentaron los resultados preliminares de dos importantes estudios: el europeo-australiano DELTA (Delta 1995) y el estadounidense ACTG 175 (Hammer et al. 1996). En ambos se llegaba a la novedosa conclusión de que el tratamiento con dos ITIAN era superior a la monoterapia. Se trataba de una diferencia en los resultados clínicos (como desarrollo de sida o fallecimiento), y además muy significativa. A raíz de estos estudios la monoterapia en cualquiera de sus modalidades, incluida la monoterapia secuencial, quedaba superada y se implantaba la terapia combinada con dos ITIAN. Al mismo tiempo aparecieron también los primeros estudios con inhibidores de la proteasa (IP), un nuevo grupo de antirretrovirales desarrollado a partir del conocimiento de la estructura molecular del VIH y de la enzima proteasa. Inicialmente había expectación sobre el nuevo grupo de fármacos, pero predominaba la incertidumbre en torno a su eficacia. En el otoño de 1995 se desató una intensa competencia entre tres compañías que tenían IP en desarrollo. Se trataba de Abbott, Roche y MSD, y sus IP respectivos eran ritonavir, saquinavir e indinavir. Las tres compañías pugnaron duramente para ser la primera en comercializar un IP. Finalmente, en diciembre de 1995 apareció saquinavir, y en los dos o tres meses siguientes hicieron lo propio ritonavir e indinavir.

En esos momentos la mayoría de los clínicos no era perfectamente consiente de la trascendencia de los cambios que estaban teniendo lugar. El sida seguía omnipresente y los pacientes seguían falleciendo, ya que únicamente una pequeña parte de pacientes estaban recibiendo IP, generalmente dentro de ensayos clínicos. Además, en el pasado reciente habían sido tantas las falsas expectativas sobre el tratamiento eficaz del VIH, que el ambiente general era de escepticismo hacia los nuevos tratamientos. Por ello, a principios de 1996 los clínicos, más que en los IP, estaban centrados en el tratamiento de las infecciones oportunistas, como la retinitis por citomegalovirus, la infección diseminada por el complejo del *Mycobacterium avium*, el síndrome consuntivo relacionado con el VIH y diversas terapias paliativas.

En febrero de 1996, durante la 3ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas celebrada en Washington, los asistentes quedaron atónitos ante los primeros resultados del estudio ABT-247, presentados por Bill Cameron. La simple adición de solución oral de ritonavir al tratamiento era capaz de reducir la mortalidad del 38 al 22 % (Cameron et al. 1998). Se trataba de unos resultados sensacionales, comparados con cualesquiera otros de aquella época.

Así pues, a lo largo de 1996, se fue generalizando el uso del tratamiento combinado, y la incidencia de sida en los grandes hospitales disminuyó a la mitad en ese año, comparado con 1992 (Brodt et al. 1997). A pesar de ello, muchos pacientes continuaron muriendo, especialmente en los hospitales más pequeños, a los que llegaban más tarde las innovaciones terapéuticas. La Conferencia Mundial del Sida, celebrada en Vancouver en junio de 1996, se convirtió en una especie de “fiesta” de los IP. Los medios de comunicación se hicieron eco de la eficacia de los “cócteles” de medicamentos en la infección

por el VIH, y se acuñó la denominación “tratamiento antirretroviral de gran actividad” (TARGA), que ha persistido hasta la actualidad.

Los clínicos se contagiaron también de ese entusiasmo. Y la popularidad de algunos expertos en sida trascendió más allá de los límites de la medicina. Así, por ejemplo, la revista Time proclamó a David Ho hombre del año en 1996, gracias a sus descubrimientos sobre la cinética del VIH (Ho et al. 1995, Perelson et al. 1996). El eslogan proclamado por Ho “golpear al VIH fuerte y pronto” adquirió gran popularidad, y todos los clínicos lo fueron adoptando. La gran velocidad de replicación del VIH y la implacable destrucción de linfocitos CD4 no dejaban lugar a duda alguna, y se consideraba que no existía fase de latencia alguna en la infección por el VIH. Por tanto, todos los pacientes infectados debían tomar tratamiento. En muchos hospitales casi todos los pacientes eran tratados con TARGA, de modo que en tres años, desde 1994 a 1997, la proporción de pacientes sin tratamiento disminuyó del 37 al 9 % en Europa, y la proporción de pacientes tratados con TARGA pasó del 2 al 64 % (Kirk et al. 1998).

Por si no era suficiente con los IP que acababan de comercializarse, en junio de 1996 apareció también nevirapina, el primer representante de un nuevo grupo de antirretrovirales, los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN). Y también apareció en aquella época nelfinavir, un nuevo IP. La mayoría de pacientes toleraba bien el tratamiento, aunque debían tomarse muchas pastillas cada día. Lo importante era que el número de nuevos casos de sida se había reducido drásticamente. En Europa entre 1994 y 1998 la incidencia de sida se redujo de 30,7 a 2,5 casos por 100 pacientes con infección por el VIH. Es decir, se redujo a menos de una décima parte. Todavía más notoria fue la reducción de la incidencia de varias enfermedades oportunistas, como la retinitis por citomegalovirus, o la infección diseminada por el complejo del *Mycobacterium avium*. Los ensayos clínicos sobre tratamientos de infecciones oportunistas se quedaron prácticamente sin pacientes y no pudieron concluirse en muchos casos. Y los centros de acogida de pacientes en fases avanzadas de sida también tuvieron que reorientar sus actividades. Muchos pacientes volvieron a trabajar y a llevar una vida prácticamente normal. Y los ingresos hospitalarios de pacientes con infección por el VIH cayeron drásticamente.

En 1996 y 1997 algunos de los pacientes que tomaban tratamiento antirretroviral comenzaron a notar un incremento de su grasa abdominal. En un principio se pensó que se trataba de un simple indicador de que su estado nutricional había mejorado, debido a varios factores, como la existencia de lactosa y gelatina en la composición de los IP, la menor metabolización de nutrientes debida a la reducción de la viremia, y el incremento de la ingesta relacionado con el mayor bienestar de los pacientes. En cualquier caso, llamaba la atención que los pacientes, a pesar de aumentar su diámetro abdominal, con frecuencia presentaban un adelgazamiento en su cara. Por otra parte, los pacientes se quejaban cada vez más de la gran cantidad de pastillas que tenían que tomar cada día.

En junio de 1997 la Food and Drug Administration (FDA) publicó la primera advertencia sobre la posible producción de diabetes por los IP (Ault 1997). En febrero de 1998, en la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas

celebrada en Chicago, se presentaron numerosos trabajos que mostraban a pacientes con un abdomen prominente, con cuello de búfalo o con llamativo adelgazamiento de su cara o sus piernas. En 1988, al conjunto de estos trastornos de la distribución de la grasa corporal se le comenzó a denominar lipodistrofia. Esta entidad ha jugado un papel decisivo en el tratamiento de la infección por el VIH a partir de entonces. Este hecho confirmaba uno de los principios tradicionales de la medicina, aquel que dice que todos los medicamentos eficaces tienen algún efecto secundario. La etiopatogenia de la lipodistrofia era desconocida. A principios de 1999 se describió en Holanda la hipótesis de la toxicidad mitocondrial de los antirretrovirales, cuyos principios siguen hoy vigentes, y sirven para explicar, al menos en parte, bastantes de los efectos secundarios de los ITIAN.

El anhelo objetivo de la erradicación del VIH del organismo, y de la curación de la infección, se fue viendo cada vez más complicado de conseguir, hasta prácticamente abandonarse. Con el paso del tiempo se ha demostrado que los modelos matemáticos no son adecuados para predecir con precisión si la erradicación es posible o no. En 1997, se elaboró un modelo, según el cual, para lograr la erradicación, era necesaria la supresión viral durante un máximo de tres años; tras este periodo, se presumía que todas las células infectadas habrían muerto. Sin embargo, a partir de entonces, el plazo de tres años se ha ido alargando progresivamente en los sucesivos modelos de erradicación diseñados. Nuevos estudios llegaron a la conclusión de que el VIH permanece de un modo latente en las células infectadas, incluso tras la supresión eficaz del virus mantenida durante mucho tiempo. Por ahora no se sabe cuánto tiempo persisten estas células con infección latente, y tampoco se sabe si un pequeño número de estas células es suficiente o no para provocar una reactivación de la infección si se interrumpe el tratamiento. En definitiva, durante la Conferencia Mundial del Sida de Barcelona, los expertos en el tema reconocieron las malas perspectivas que existen para la erradicación. Los cálculos más recientes sugieren que harían falta 50 a 70 años de supresión viral para lograr la erradicación. Por tanto, parece muy poco probable que la infección por el VIH pueda curarse en al menos los próximos 10 años. Puesto que el objetivo de la erradicación no parece realista, lo razonable es considerar la infección por el VIH un proceso crónico, similar por ejemplo a la diabetes, que requiere tratamiento indefinidamente. Obviamente el tratamiento de un proceso de este tipo conlleva un considerable esfuerzo para los pacientes, que deben estar tomando tratamiento, día tras día, durante toda su vida. Quienes están familiarizados con el control de la diabetes comprenderán fácilmente el desafío que supone el tratamiento de este tipo de enfermedades crónicas, principalmente para los pacientes, pero también para los profesionales de salud encargados de su seguimiento. En el caso de la infección por el VIH, la terapia existente en la actualidad es prácticamente imposible de tomar correctamente día tras día, mes tras mes, año tras año. Por ello, aunque se ha avanzado substancialmente en los últimos años con la aparición de fármacos más fáciles de tomar, todavía es necesario avanzar más en este terreno. En un futuro próximo estarán disponibles modalidades de TARGA que podrán tomarse en una sola dosis al día. Este tipo de posología puede ser de gran utilidad para mejorar la adherencia.

Por otra parte, en los últimos años, el mayor conocimiento de los riesgos del TARGA ha hecho que cambie la actitud de los clínicos sobre el control de la infección por el VIH. En el año 2000 comenzaron a revisarse algunas de las recomendaciones que se habían estado siguiendo estrictamente en los años anteriores. El principio “golpear pronto y fuerte al VIH” dejó paso al principio “golpear fuerte al VIH, pero sólo cuando sea necesario” (Harrington y Carpenter 2000). Una de las principales incertidumbres que existen en la actualidad en el control de la infección por el VIH gira precisamente entorno al momento más adecuado para iniciar el tratamiento. Este es uno de los temas principales de discusión en muchos congresos.

Escepticismos aparte, conviene no olvidar todo lo que el TARGA es capaz de aportar. Por ejemplo, la criptosporidiasis o el sarcoma de Kaposi prácticamente no existen en los pacientes que toman ese tratamiento; la leucoencefalopatía multifocal progresiva puede incluso curarse en algunos casos; la profilaxis secundaria de la retinitis por citomegalovirus puede suspenderse en muchos casos; y en definitiva, los pacientes se encuentran mejor y tienen una mayor calidad de vida.

Algunos de los facultativos que se han incorporado al control de la infección por el VIH en los últimos años y que no han vivido los años de apogeo del sida, en los que no había tratamiento eficaz, pueden ver la epidemia del sida como un accidente o como algo del pasado. Sin embargo, la posible aparición de nuevos casos debe tenerse bien presente todavía en la actualidad, concretamente en pacientes que por el motivo que sea no están tomando tratamiento antirretroviral.

Así pues, los clínicos encargados del VIH deben tener bien presente el pasado reciente de la infección por dicho virus, pero al mismo tiempo deben estar predispuestos a aplicar los nuevos conocimientos que van produciéndose. Quienes se oponen frontalmente a utilizar los nuevos tratamientos que van apareciendo e insisten en esquemas de tratamiento de hace unos pocos años, probablemente lo están haciendo mal. Los médicos que no están al tanto de las novedades que se van produciendo, por ejemplo acudiendo a congresos o leyendo revistas especializadas, rápidamente quedan desfasados, y posiblemente no son capaces de prestar una asistencia de la mayor calidad. En ocasiones, incluso no es suficiente con practicar una medicina basada en la evidencia, siguiendo estrictamente las recomendaciones vigentes. Los acontecimientos se desarrollan tan rápidamente en el campo del VIH, que incluso estas recomendaciones pueden estar ya en parte desfasadas cuando aparecen. Pero ello no quiere decir que no sea adecuado seguir las recomendaciones vigentes, o que se pueda prescribir tratamientos de un modo aleatorio. En todo caso, conviene tener en cuenta los nuevos resultados que se van presentando, basados en la investigación básica y en la investigación clínica. En realidad lo que hay que hacer es individualizar el tratamiento en cada caso, de acuerdo con los últimos conocimientos disponibles. Cada paciente tiene derecho a que se le prescriba el tratamiento más adecuado para él, y a que se le expliquen las ventajas e inconvenientes de las principales alternativas terapéuticas adecuadas para él. Además, al iniciar el TARGA, siempre hay que tener bien en cuenta el problema de la adherencia.

El VIH continúa siendo un enemigo peligroso y difícil de combatir. Por tanto, los pacientes y los médicos deben unir sus esfuerzos para combatirlo. A lo largo de las siguientes partes de este capítulo se describe detalladamente cómo hacerlo.

Segunda parte: Fármacos antirretrovirales

Introducción

Hasta finales del año 2002 han existido tres clases de fármacos antirretrovirales disponibles para el tratamiento de la infección por el VIH: los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y los nucleótidos (ITIAN), los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN) y los inhibidores de la proteasa (IP). Existen en total alrededor de 20 de estos productos comercializados, incluyendo algunas combinaciones de varios de esos fármacos. En la Tabla 2.1 se resumen sus principales características.

Además, desde principios de 2003, está disponible en algunos países el primer representante de una nueva clase de antirretrovirales: se trata del denominado T-20 o enfuvirtida, que pertenece al grupo de los inhibidores de la fusión. Otros medicamentos, tanto de estos grupos como de otros diferentes, se hallan en fases avanzadas de desarrollo y presumiblemente estarán disponibles en los próximos años. También se están investigando activamente diversas modalidades de tratamiento inmunomodulador, como las vacunas o las citocinas (interferones, interleucina, etc.), que pueden suponer nuevas alternativas terapéuticas en el futuro.

Se describen a continuación las principales características de cada uno de los antirretrovirales, desde una perspectiva individual. En la Quinta parte de este mismo capítulo: "Cómo iniciar el tratamiento" se describen las combinaciones de fármacos más comúnmente utilizadas en el tratamiento de la infección por el VIH.

Tabla 2.1. Principales características de los fármacos antirretrovirales.

Nombre comercial	Abreviatura	Principio activo	Compañía
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y los nucleótidos (ITIAN)			
Combivir [®]		AZT + 3TC	GSK
Epivir [®]	3TC	Lamivudina	GSK
Hivid [®]	ddC	Zalcitabina	Roche
Retrovir [®] , Zidovudina [®]	AZT	Zidovudina	GSK
Trizivir [®]		AZT + 3TC + ABC	GSK
Videx [®]	ddl	Didanosina	BMS
Viread [®]	TDF	Tenofovir	Gilead
Zerit [®]	d4T	Estavudina	BMS
Ziagen [®]	ABC	Abacavir	GSK
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN)			
Rescriptor ^{® a}	DLV	Delavirdina	Pfizer
Sustiva [®]	EFV	Efavirenz	BMS
Viramune [®]	NVP	Nevirapina	Boehringer Ingelheim
Inhibidores de la proteasa (IP)			
Agenerase [®]	APV	Amprenavir	GSK
Crixivan [®]	IDV	Indinavir	MSD
Fortovase [®]	SQV-SGC	Saquinavir gel blando	Roche
Invirase [®]	SQV-HGC	Saquinavir gel duro	Roche
Kaletra [®]	LPV	Lopinavir/ Ritonavir	Abbott
Norvir [®]	RTV	Ritonavir	Abbott
Viracept [®]	NFV	Nelfinavir	Roche

^a no está comercializado en España

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y los nucleótidos (ITIAN)

Mecanismo de acción y eficacia

Los fármacos de este grupo ejercen su acción, como su nombre indica, inhibiendo a la transcriptasa inversa, una enzima básica en el ciclo vital del VIH. Actúan como substratos alternativos o falsos de dicha enzima, compitiendo con los nucleósidos normales, de los que se diferencian únicamente en su molécula de ribosa. La incorporación de estos análogos de los nucleósidos bloquea la síntesis de ADN, al no poderse formar los puentes fosfodiéstericos que habitualmente estabilizan las dobles cadenas de ADN. Para poder actuar, los ITIAN necesitan previamente introducirse en las células y fosforilarse hasta transformarse en derivados trifosfato. AZT y d4T son análogos de la timidina, ddC y 3TC son análogos de la citidina. La combinación de AZT y d4T tiene la desventaja teórica de que ambos compuestos compiten

por las mismas bases; algo similar ocurre con ddC y 3TC. ddl es un análogo de la inosina que es transformado en dideoxiadnosina antes de actuar. Abacavir es un análogo de la guanina. Entre los distintos ITIAN existe un alto grado de resistencias cruzadas (véanse también la Sexta parte de este capítulo “Motivos para cambiar el tratamiento” y el capítulo 5 “Análisis de resistencias”).

Los ITIAN forman parte de la mayoría de combinaciones de tratamiento antirretroviral de las que se emplean en la actualidad. Son potentes inhibidores de la replicación del VIH, y se absorben muy bien por vía oral. No obstante, estos medicamentos con frecuencia producen efectos secundarios, entre los que figuran la toxicidad medular, acidosis láctica, polineuropatía y pancreatitis. También pueden ocasionar astenia, cefalea y varios síntomas gastrointestinales, como epigastralgias, náuseas, vómitos y diarrea. La lipodistrofia fue atribuida inicialmente a los IP, sin embargo en la actualidad se sabe que los ITIAN también pueden favorecer determinados trastornos de los lípidos, especialmente la lipoatrofia (Galli et al. 2002).

La mayoría de los efectos secundarios de los ITIAN se relacionan con la toxicidad a nivel mitocondrial que producen estos fármacos (Brinkmann et al. 1999). Las mitocondrias necesitan nucleósidos para realizar sus funciones. Por ello si utilizan falsos nucleósidos, como los ITIAN, su metabolismo se altera y finalmente degeneran. Diversos estudios recientes indican que probablemente existe gran diferencia entre los distintos ITIAN en los que a toxicidad mitocondrial se refiere.

Los ITIAN se eliminan principalmente por vía renal, y no poseen interacciones con los fármacos que se metabolizan por medio de las enzimas hepáticas. Por ello, al contrario de lo que sucede con otros antirretrovirales, los medicamentos de este grupo plantean pocos problemas de interacciones con otros fármacos. No obstante, estudios *in vitro* han mostrado que compuestos como la ribavirina pueden disminuir la fosforilación intracelular de AZT o d4T (Piscitelli y Galliciano 2001).

Características de cada uno de los fármacos

Abacavir (Ziagen®) es un potente producto que penetra fácilmente en el sistema nervioso central. Generalmente se tolera bien, pero tiene el inconveniente de que ocasionalmente produce una reacción de hipersensibilidad (RH), cuya fisiopatología no es bien conocida. Esta reacción ocurre en aproximadamente el 4 al 5 % de pacientes, se presenta en la primera semana de tratamiento en el 93 % de los casos. Con frecuencia se trata de un cuadro grave, que en algunos casos puede resultar incluso fatal. Estos cuadros más graves ocurren sobre todo si el fármaco produce una RH, se interrumpe su administración y más adelante se reinicia su administración (véase capítulo 3, “Efectos secundarios del TARGA”). Todo médico que prescriba abacavir debe conocer bien esta RH. La llamativa información sobre este proceso que figura en el prospecto de cada envase de abacavir, junto con la inespecificidad de sus síntomas, con frecuencia suponen un desafío para transmitir a los pacientes una idea exacta de la auténtica relevancia del cuadro. Varios estudios publicados en 2002 sugieren que los pacientes con el antígeno HLA B5701 pueden estar genéticamente predispuestos a padecer la RH (Mallal et al. 2002, Hetherington et al. 2002). Aparte de la RH, abacavir parece poseer pocos

efectos secundarios a largo plazo. Los efectos adversos relacionados con la toxicidad mitocondrial parece que son escasos (Carr et al. 2002).

AZT, zidovudina (Retrovir[®], Zidovudina[®]) fue el primer antirretroviral de que se dispuso. Apareció en 1987, e inicialmente se usaba en dosis altas, con las que la toxicidad medular era muy frecuente. Ello provocó bastantes controversias sobre su utilidad. Con las dosis que se emplean en la actualidad también es posible la toxicidad medular, por ello es necesario realizar controles analíticos periódicos en los pacientes que lo toman. Prácticamente todos los pacientes que usan el fármaco a largo plazo presentan un aumento del volumen corpuscular medio de los glóbulos rojos, que no parece tener repercusiones importantes. Al iniciar el tratamiento también son frecuentes las molestias gastrointestinales. Sin embargo los efectos secundarios a largo plazo suelen ser poco importantes. Otra ventaja de este medicamento es su buena penetración en el sistema nervioso central. AZT continúa siendo en la actualidad uno de los componentes más empleados en las combinaciones de tratamiento antirretroviral, y una parte fundamental del tratamiento utilizado para la prevención de la transmisión del VIH, tanto de la madre al feto, como mediante la exposición accidental.

ddC, zalcitabina (Hivid[®]) fue ampliamente investigado en estudios con combinaciones de dos ITIAN realizados a principios y mediados de los años noventa. A partir de entonces este fármaco se ha utilizado poco debido a que con frecuencia ocasiona neuropatía periférica y a que debe tomarse tres veces al día. Tampoco hay muchos datos sobre la eficacia del mismo formando parte del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Por todo ello en la actualidad es el ITIAN menos empleado. Otro efecto secundario, relativamente específico del ddC, es la estomatitis. La administración de este compuesto dos veces al día parece factible (Moyle y Gazzard 1998). Sin embargo, la gran competencia existente entre los fármacos de este grupo, debido en parte a la aparición de nuevos productos, puede hacer que finalmente ddC deje de figurar entre los medicamentos antirretrovirales disponibles.

ddl, didanosina (Videx[®]) ha sido muy estudiado y ha mostrado buena eficacia en numerosos ensayos clínicos aleatorizados. La aparición de comprimidos ácido-resistentes en 2000, sustituyendo a los comprimidos masticables utilizados previamente durante muchos años, ha hecho que mejore substancialmente la tolerabilidad de ddl. Este medicamento sigue siendo uno de los más empleados como componentes del TARGA. El estudio ACTG 175, realizado a mediados de los años noventa, mostró que ddl es más potente que AZT, incluso para evitar la progresión de la enfermedad por el VIH (Hammer et al. 1996), confirmando los resultados de un estudio previo (Kahn et al. 1992). En pacientes que falla el AZT, ddl es probablemente más efectivo que d4T (Havliř et al. 2001). Las molestias gastrointestinales son típicas y relativamente frecuentes con ddl. La pancreatitis también es típica pero afortunadamente es mucho menos común; su presentación parece ser dosis-dependiente, y en algunos casos puede resultar fatal. Debe tenerse especial precaución al prescribir simultáneamente ddl, d4T e hidroxiurea (Havliř et al. 2001). Debido a su prologada vida media intracelular, ddl tiene la ventaja de que puede administrarse una sola vez al día; sin embargo tiene el inconveniente de que debe tomarse con el estómago vacío.

d4T, estavudina (Zerit®) fue el segundo análogo de la timidina en aparecer, tras AZT. Al iniciar el tratamiento, este producto es mejor tolerado que AZT, ya que provoca pocos trastornos gastrointestinales y su toxicidad medular es mínima. Es tan efectivo como AZT y durante varios años ha sido el antirretroviral más utilizado. Sin embargo estudios recientes sugieren que a largo plazo d4T puede producir más efectos secundarios que otros ITIAN. Este fármaco puede provocar aumento de los niveles de ácido láctico y acidosis láctica, especialmente cuando se emplea en combinación con ddl o 3TC (Gerard et al. 2000, Miller et al. 2000, Mokrzycki et al. 2000, John et al. 2001). También son preocupantes algunos casos de debilidad neuromuscular progresiva descritos recientemente: de un total de 25 pacientes que presentaron un cuadro clínico muy similar al síndrome de Guillain-Barré junto con aumento de los niveles de ácido láctico (incluyendo 7 casos fatales), 22 habían tomado d4T y 11 d4T + ddl (Marcus et al. 2002). La lipodistrofia también puede ser más frecuente con d4T que con otros ITIAN. En una cohorte alemana el riesgo de lipoatrofia se doblaba tras un año de tratamiento (Mauss et al. 2002); y en una cohorte suiza el riesgo se multiplicaba por tres tras dos años de tratamiento con d4T (Bernasconi et al. 2002). Otros datos, con una excepción (Bogner et al. 2001), apuntan en la misma dirección (Chene et al. 2002).

Todavía más significativos que los datos de los estudios de cohorte, son los resultados de un trabajo que revela el efecto beneficioso para la lipoatrofia de la retirada del tratamiento con d4T, y su sustitución por otros ITIAN. Se trata de un estudio aleatorizado, realizado en Australia, en el que a 111 pacientes con lipoatrofia y en tratamiento estable con TARGA, se les sustituye el d4T o el AZT que estaban tomando por abacavir o bien no se les sustituye: el mayor beneficio se observa en los pacientes a los que se les sustituye el d4T (Carr et al. 2002). De todos modos, a las 24 semanas de seguimiento, el efecto es todavía muy moderado, ya que el aumento de grasa subcutánea que se detecta mediante densitometría no es perceptible clínicamente. Por ello, tal como concluyen los autores, la mejoría de la lipoatrofia tras suprimir d4T puede tardar años en ser evidente. En otros dos estudios también se ha observado un efecto beneficioso sobre la lipoatrofia, aunque también ligero, al sustituir d4T (John et al. 2002, McGomsey et al. 2002). Por tanto, en los pacientes con lipoatrofia severa que estén tomando d4T, este medicamento conviene sustituirlo por otro, preferentemente por abacavir. No obstante, para ello debe tenerse en cuenta siempre que sea posible el patrón de resistencias del VIH. De todos modos, a pesar de la sustitución de d4T, la resolución de la lipoatrofia no es segura, y es preciso recomendar paciencia a los pacientes afectados por dicho trastorno.

3TC, lamivudina (Epivir®) es un medicamento que se tolera muy bien y se encuentra entre los ITIAN más utilizados. Está comercializado como componente único, y también formando parte de Combivir® y de Trizivir®. La principal desventaja de 3TC es el rápido desarrollo de resistencia por parte del VIH, ya que una simple mutación (M184V) del virus es suficiente para que este fármaco pierda su eficacia. Como esta resistencia es frecuente que se produzca tras unas pocas semanas de emplearse 3TC, la utilidad del medicamento como monoterapia es prácticamente nula, y también es

desaconsejable su utilización en combinaciones que no incluyan otros ITIAN. No obstante, como la mutación M184V parece influir negativamente en la adaptabilidad del VIH, puede ser adecuada la continuación del tratamiento con 3TC a pesar de la existencia de dicha mutación (Miller et al. 2002). 3TC también posee actividad contra el virus de la hepatitis B. Por otra parte, es factible administrar este fármaco en una sola dosis diaria (Sension et al. 2002). De hecho, en Estados Unidos ya se ha aprobado esa posología, y por tanto 3TC se ha convertido en el primer ITIAN de administración en una sola dosis al día.

Tenofovir (Viread®) es un análogo de los nucleótidos. El nombre preciso de este compuesto es tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF). La principal diferencia entre nucleósidos y nucleótidos es que estos últimos están parcialmente fosforilados, y por tanto necesitan menos transformaciones en el organismo para actuar. Tenofovir actúa de modo similar a los ITIAN, como un falso sustrato de la enzima transcriptasa inversa. Además de poseer en su estructura una pentosa y una base nucleica, está monofosforilado. Antes de actuar es hidrolizado en el suero por una enzima diesterasa, y a continuación difosforilado en el interior de las células (Robbins et al. 1998).

El primer análogo de los nucleótidos de que se dispuso fue adefovir, pero debido a su limitada actividad antirretroviral y sus efectos secundarios se abandonó su empleo en el tratamiento de la infección por el VIH. En la actualidad adefovir sigue usándose en el tratamiento de hepatitis B, a una dosis inferior a la que se empleaba en la infección por el VIH. Tenofovir es mucho mejor tolerado que adefovir, y también parece ser más potente. En el estudio 902 se comparó tenofovir con placebo en pacientes que estaban tomando TARGA; los sujetos a los que se añadió tenofovir consiguieron reducir la carga viral $0,62 \log_{10}$ tras 48 semanas de seguimiento (Schooley et al. 2002). En el estudio 903, realizado en doble ciego y con pacientes no tratados previamente, se administra 3TC y efavirenz a todos los pacientes, junto con tenofovir o bien d4T. Los resultados preliminares han mostrado que tenofovir tiene al menos la misma potencia que d4T (Staszewski et al. 2002), y menos efectos secundarios, especialmente polineuropatía y redistribución de la grasa corporal. Estos resultados son congruentes con la menor afinidad por la polimerasa mitocondrial que ha mostrado *in vitro* tenofovir, comparado con los otros ITIAN (Suo 1998).

A pesar de todos estos datos alentadores, se desconocen las consecuencias del empleo de tenofovir a largo plazo. Tenofovir aumenta los niveles de ddl cuando se administran conjuntamente, lo cual puede conllevar riesgo de toxicidad (Kearney et al. 2002); en estas circunstancias se recomienda reducir la dosis diaria de ddl a 250 mg. Como tenofovir se elimina por vía renal, son poco importantes las interacciones con los medicamentos que se metabolizan en el hígado. Se desconoce la posible nefrotoxicidad de tenofovir a largo plazo.

Selección de los ITIAN más adecuados

Todos los regímenes de TARGA tradicionalmente empleados poseen dos ITIAN. Durante muchos años, especialmente antes de aparecer los IP y los ITINAN, numerosos estudios se centraron en la selección de la pareja óptima de ITIAN. Existen resultados a veces contradictorios, probablemente debido a

las distintas condiciones de realización de los distintos estudios. Pero probablemente no hay gran diferencia entre las distintas parejas de ITIAN que pueden formarse. Quizás la única excepción está en ddC, que parece algo menos potente que el resto de compuestos. Un metanálisis de varios estudios aleatorizados ha mostrado que AZT + ddl es más potente que AZT + ddC (HTCG 1999). De modo similar, en pacientes previamente tratados con monoterapia, AZT + 3TC fue superior a AZT + ddC (Bartlett et al. 1996). Como hemos señalado antes, AZT y d4T compiten intracelularmente por las mismas bases, por tanto se desaconseja su empleo conjunto; algo similar ocurre con ddC y 3TC.

AZT + 3TC o ddl + d4T

Estas dos combinaciones de ITIAN son las más utilizadas, y existen muchos estudios que las comparan. En el ensayo clínico Albi, realizado en Francia, ddl + d4T resultó ser más eficaz que AZT + 3TC; sin embargo posteriormente se observó que ddl + d4T ocasionaba lipoatrofia más frecuentemente (Molina et al. 1999, Chene et al. 2002); además, en los pacientes en los que fracasaba la combinación ddl + d4T, la resistencia al AZT era tan frecuente o más que en los pacientes en los que fracasaba la combinación AZT + 3TC (Picard et al. 2001). Por otra parte, ddl + d4T + indinavir resultó superior a AZT + 3TC + indinavir (Eron et al. 2000).

Estos resultados no fueron confirmados en otro estudio (Carr et al. 2000). Otros autores no han encontrado diferencia en eficacia entre AZT + 3TC, ddl + d4T y 3TC + d4T, en combinación con nevirapina o con indinavir (Foudraine et al. 1998, Squire et al. 2000, French et al. 2002).

El ACTG 384 es un amplio estudio que compara distintas combinaciones de ITIAN, pero sus resultados todavía no están disponibles. Datos preliminares presentados en la Conferencia Mundial del sida de Barcelona (Robbins et al. 2002, Shafer et al. 2002), tampoco son concluyentes: AZT + 3TC resultó ser virológicamente superior a ddl + d4T, pero únicamente en combinaciones que incluían efavirenz; en combinaciones que incluían nelfinavir no existía diferencia; no existe una explicación que justifique estos resultados. En definitiva, los datos existentes hasta ahora parece que pueden favorecer ligeramente a AZT + 3TC, pero no debe existir gran diferencia entre esta combinación y ddl + d4T, y quizás otras.

Resumen

Los resultados de los estudios de eficacia existentes hasta ahora no permiten concluir que alguna combinación de ITIAN en particular sea superior a las otras. Por tanto, la elección puede individualizarse en cada paciente.

Cualquiera de las siguientes combinaciones: AZT + 3TC, ddl + d4T o 3TC + d4T parece adecuada. Principalmente con ddl + d4T debe vigilarse la posible aparición de acidosis láctica y lipoatrofia.

Otras combinaciones, como AZT + ABC, d4T + ABC, 3TC + ABC o ddl + 3TC, también son aceptables, pero no hay tantos datos clínicos que avalen su eficacia como con las tres combinaciones previamente señaladas. ddl + 3TC parece inferior a AZT + 3TC o 3TC + d4T, según el estudio ACTG 306 (Kuritzkes et al. 1999).

Finalmente, combinaciones como AZT + d4T, ddC + 3TC, ddC + d4T y ddl + ddC deben evitarse. También se ha comprobado que el cambio continuado de ITIAN con la finalidad de prevenir el desarrollo de resistencias no posee efectos beneficiosos, y probablemente sólo sirve para crear confusión en los pacientes (Molina et al. 1999).

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN)

Mecanismo de acción y eficacia

Como los ITIAN, los fármacos del grupo ITINAN ejercen su acción al inhibir a la enzima transcriptasa inversa. El primer representante de este grupo de medicamentos apareció en 1996. Al contrario que los ITIAN, los ITINAN no son “falsos” nucleósidos, sino que se combinan directamente y de un modo no competitivo con la enzima, en un lugar próximo al que se combinan los nucleósidos al actuar como sustrato. El resultado es el bloqueo de la acción de la transcriptasa inversa, de modo que la enzima es capaz de combinar menos nucleósidos de lo normal, y la polimerización es enlentecida significativamente. Al contrario que los ITIAN, los ITINAN no necesitan ser activados en el interior de las células.

Los tres ITINAN existentes en la actualidad, nevirapina, delavirdina y efavirenz, se introdujeron entre 1996 y 1998. Como individualmente tienen poca potencia, inicialmente hubo bastante escepticismo sobre su eficacia. Sin embargo, estudios como el ensayo INCAS o el Protocolo 002111 claramente demostraron la superioridad de las triples combinaciones con nevirapina o delavirdina comparadas con las dobles combinaciones de ITIAN (Conway et al. 2000). A pesar de ello, los ITINAN fueron introduciéndose muy poco a poco, y recibieron mucha menos atención que los IP.

Estudios aleatorizados y de cohorte han demostrado que los ITINAN son altamente eficaces en combinación con los ITIAN. Su potencia inmunológica y virológica es al menos equivalente a la de los IP (Friedl et al. 2001, Staszewski et al. 1999, Torre et al. 2001). Sin embargo, al contrario que con los IP, por el momento no se ha demostrado su eficacia clínica, ya que los estudios en los que se basó su aprobación utilizaron marcadores indirectos, y no la propia respuesta clínica. De cualquier forma, la simplicidad de la posología y la buena tolerancia que tienen han hecho que nevirapina y efavirenz se conviertan en componentes fundamentales del TARGA, que en ocasiones incluso superan a los IP. Mientras nevirapina y efavirenz compiten por el dominio del mercado, delavirdina ha perdido relevancia, hasta el punto de que en algunos países, como España, ni siquiera está comercializada.

Hasta ahora, ningún estudio controlado ha demostrado claramente la superioridad de un ITINAN respecto al otro. Un pequeño estudio piloto aleatorizado, realizado en España, no mostró diferencias entre nevirapina y efavirenz (Núñez et al. 2002). Sin embargo, varios estudios de cohorte, indican superioridad de efavirenz. En un estudio realizado en Italia, el fracaso terapéutico con nevirapina era 2,08 veces más frecuente que con efavirenz

(Cozzi-Lepri et al. 2002), y en el estudio Euro-SIDA el fracaso con nevirapina era 1,75 veces más frecuente que con efavirenz (Phillips et al. 2001). No obstante, tales resultados deben interpretarse con precaución, porque tales estudios se realizaron con grupos muy heterogéneos de pacientes, que habían sido tratados previamente con diversos medicamentos. El estudio 2NN recientemente presentado, es el primero que ha comparado directamente el TARGA con nevirapina y efavirenz en pacientes no tratados previamente. Los resultados muestran que ambos productos son comparables en cuanto a eficacia virológica e inmunológica, tras 48 semanas de seguimiento. Sin embargo, ambos fármacos tienen un perfil diferente de efectos secundarios, que debe tenerse en cuenta al prescribir el tratamiento (véase más abajo). Tanto la eficacia como los efectos secundarios de nevirapina y efavirenz se relacionan probablemente con los niveles plasmáticos (Veldkamp et al. 2001, Marzolini et al. 2001, Gonzalez et al. 2002). Ambos productos se metabolizan a través del sistema enzimático del citocromo P450 (Miller et al. 1997). Sin embargo, nevirapina es un inductor, mientras que efavirenz es tanto inductor como inhibidor de tal sistema enzimático. La combinación de efavirenz con saquinavir o lopinavir produce importantes interacciones, que obligan a reajustar las dosis.

Características de cada uno de los fármacos

El problema más importante de los ITINAN es el de la resistencia, que fundamentalmente es cruzada entre los distintos productos. Las mutaciones pueden ocurrir muy rápidamente. Una simple mutación, la K103N (se trata del lugar de la combinación hidrofóbica de la enzima), es suficiente para eliminar la eficacia de todos los fármacos del grupo. Se ha descrito el desarrollo de resistencia simplemente utilizando el fármaco para la profilaxis de la transmisión materno-fetal, incluso en madres que simplemente han tomado una dosis de nevirapina durante el parto (Eshleman et al. 2002). Por tanto, los TARGA con ITINAN parecen bastante vulnerables, de modo que si la supresión de la carga viral no es completa con estos tratamientos, esperar demasiado a cambiarlos, conduce casi con seguridad al desarrollo de resistencia completa. Los efectos secundarios de nevirapina y efavirenz son bastante diferentes y serán comentados detalladamente en la sección de elección del tratamiento.

Nevirapina (Viramune[®]) fue el primer ITINAN aprobado. En raras ocasiones puede causar toxicidad hepática grave. Para prevenir reacciones alérgicas, se recomienda iniciar el tratamiento con 200 mg al día durante las dos primeras semanas, y seguir con 200 mg cada 12 horas a partir de entonces. Durante las ocho primeras semanas se recomienda vigilar la función hepática cada dos semanas. El 15 al 20 % de pacientes que toman nevirapina desarrollan una erupción cutánea, que en el 7 % de enfermos obliga a suspender el tratamiento (Miller et al. 1997). En caso de erupción cutánea aislada o elevación de las transaminasas aislada (hasta cinco veces el límite alto de lo normal), generalmente puede continuarse el tratamiento. Sin embargo, en caso de erupción cutánea y a la vez elevación de las transaminasas, aunque sea ligera (más del doble de lo normal), se recomienda suspender el tratamiento. Los pacientes con hepatitis crónica presentan probablemente un mayor riesgo de toxicidad (Sulkowski et al. 2000). Parece existir correlación entre los niveles

plasmáticos y la toxicidad (González et al. 2002). Es importante tener en cuenta que la toxicidad hepática puede aparecer también tras varios meses de tratamiento (Sulkowski et al. 2002).

Por otra parte, nevirapina posee un buen perfil lipídico. En el estudio Atlantic nevirapina era comparada con 3TC e indinavir, en pacientes que tomaban también ddl + d4T; los sujetos que tomaban nevirapina mostraron cambios favorables en los niveles de colesterol y triglicéridos. Sorprendentemente existía también un incremento de los niveles de HDL (Van der Valk et al. 2001). En el estudio Lipnefa, realizado en España, se encontraron resultados similares (Fisac et al. 2002). Estos cambios lipídicos son sin duda positivos, pero se desconoce si tendrán relevancia o no con el paso del tiempo.

Efavirenz (Sustiva®) fue el tercer ITINAN en aprobarse, y el primero que demostró ser al menos tan eficaz como los IP (Staszewski et al. 1999). Su vida media prolongada permite que se pueda administrar una sola vez al día. Con la nueva formulación existente se administra la dosis diaria completa, 600 mg, en una sola cápsula.

Efavirenz puede ocasionar efectos secundarios leves en el sistema nervioso central, por lo que se recomienda tomarla por la noche, antes de acostarse. Estos efectos secundarios consisten en pesadillas, y mareos y somnolencia el día siguiente. La intensidad de estos efectos secundarios se correlaciona probablemente con los niveles plasmáticos (Marzolini et al. 2001). En un estudio, tras cuatro semanas de tratamiento con efavirenz, el 66 % de pacientes presentó mareos, el 48 % presentó trastornos del sueño, el 37 % somnolencia y el 35 % insomnio. Estos efectos secundarios tienden a desaparecer con el paso del tiempo, sin necesidad de abandonar el tratamiento: a las 24 semanas la frecuencia de dichos trastornos fue respectivamente del 13 %, 18 %, 13 % y 7 %. Al prescribirles efavirenz, los pacientes deben ser advertidos de la posible aparición de estos efectos adversos (Fumaz et al. 2002). Por ahora no se sabe mucho sobre la posible influencia de estos trastornos en la conducción de vehículos. Parece prudente en cualquier caso no prescribir efavirenz a pacientes que están pendientes de realizar exámenes, a quienes tienen que manejar maquinaria peligrosa y a los pilotos. Los pacientes que presenten dificultad para la concentración deberán evitar la realización de actividades potencialmente peligrosas, como conducir, manejar maquinaria pesada, etc. (en el prospecto del productos viene información detallada al respecto). Efavirenz está contraindicado en mujeres embarazadas. Los lípidos no son tan favorablemente modificados como con nevirapina (Hoffmann et al. 2000), pero la toxicidad hepáticas es menos frecuente.

Delavirdina (Rescriptor®) se prescribe muy poco, en los países donde está disponible, debido a que deben tomarse dos tabletas del producto tres veces al día. No obstante la eficacia de este fármaco parece similar a la de nevirapina y efavirenz (Wood et al. 1999, Conway 2000). En 1999, la Agencia Europea del Medicamento rechazó su aprobación, debido a la inexistencia de suficientes datos sobre su eficacia.

Inhibidores de la proteasa (IP)

Mecanismo de acción y eficacia

La enzima proteasa del VIH es la encargada de fragmentar la poliproteína viral gag-pol en sus subunidades funcionales. La inhibición de la proteasa impide ese desdoblamiento, lo cual dificulta la maduración de nuevos virus. Como consecuencia, se generan nuevas partículas virales, pero inmaduras e incapaces de infectar a nuevas células. A principios de los años 90, una vez conocida la estructura de la proteasa del VIH, se diseñaron los primeros IP, que posteriormente se modificaron, de modo que actuaran justamente en el lugar activo de la enzima (véanse detalladas revisiones en: Deeks 1997, Somadossi 1999, Eron 2001).

Desde 1995 los IP han revolucionado el tratamiento de la infección por el VIH (véase también la Primera parte de este capítulo "Recuerdo histórico"). Al menos tres amplios estudios que evaluaban la respuesta clínica demostraron la eficacia de indinavir, ritonavir y saquinavir (Hammer et al. 1997, Cameron et al. 1998, Stellbrink et al. 2000). Aunque en los últimos años algunos datos han suscitado algunas dudas sobre el valor de los IP, estos fármacos siguen siendo parte fundamental del TARGA, especialmente en pacientes que previamente han recibido otros tratamientos.

De modo similar a lo acaecido con los ITINAN, ha existido gran competencia entre las compañías farmacéuticas para tratar de demostrar la superioridad en eficacia de unos IP respecto a los otros. Sin embargo, los estudios comparativos existentes no han logrado demostrar grandes diferencias entre los distintos preparados.

Únicamente cabe mencionar dos excepciones, concretamente en relación con saquinavir en su formulación en cápsulas de gel duro y con ritonavir. Un amplio análisis retrospectivo demostró la superioridad de indinavir respecto a saquinavir gel duro, ya que con indinavir el fracaso virológico fue menos frecuente (Fätkenheuer et al. 1997). Los datos de la cohorte Euro-SIDA apuntaron en el mismo sentido, y mostraron superioridad incluso clínica de indinavir respecto a saquinavir gel duro (Kirk et al. 2001). A raíz de esos resultados saquinavir se siguió utilizando, pero potenciado con dosis bajas de ritonavir (véase más adelante), o bien con una formulación diferente, consistente en cápsulas de gel blando, que se absorben mejor que las de gel duro por vía digestiva. Un pequeño estudio aleatorizado no mostró diferencias entre indinavir, saquinavir gel blando, ritonavir, nelfinavir y amprenavir, combinados todos ellos con ABC (McMahon et al. 2001). De modo similar, el estudio CHEESE no encontró diferencias entre saquinavir gel blando e indinavir (Cohen et al. 1999).

En el caso de ritonavir, el principal problema es su mala tolerabilidad. En un ensayo clínico aleatorizado y abierto con tres modalidades de tratamiento, no se encontraron grandes diferencias entre regímenes con ritonavir + saquinavir y regímenes con indinavir, pero se observó una tendencia desfavorable en los pacientes que tomaban ritonavir, no por fracaso virológico, sino por el frecuente abandono del tratamiento debido a sus efectos secundarios (Katzenstein et al. 2000).

Al parecer, los regímenes con IP potenciados son los más eficaces de todos. Lopinavir potenciado con ritonavir (lopinavir/r) combinado con 3TC + d4T redujo la carga viral más que el TARGA con nelfinavir. En el estudio M98-863 realizado con doble ciego, tras un año de seguimiento, el 67 % de los pacientes que tomaban lopinavir/r frente al 52 % de los que tomaban nelfinavir tenían una carga viral inferior a 50 copias/ml (Walmsley et al. 2002).

Características de cada uno de los fármacos

Todos los IP son similares en el sentido de que deben administrarse muchas pastillas al día para conseguir un efecto terapéutico óptimo. También se parecen todos ellos en los trastornos digestivos que producen, y en su implicación en la lipodistrofia y las dislipemias, que ocasionan a largo plazo (véase también el capítulo 4, "Lipodistrofia", y la revisión en: Graham 2000). Algunos estudios aleatorizados pequeños han mostrado que la elevación de los niveles de lípidos es más pronunciada con los regímenes que incluyen ritonavir que en los que incluyen saquinavir o nelfinavir (Roge et al. 2001, Wensing et al. 2001). Las interacciones medicamentosas son frecuentes con ritonavir, tanto cuando se utiliza como único IP como cuando se utiliza como potenciador de otros IP. También se han atribuido disfunciones sexuales a los IP (Schrooten et al. 2001), pero no existen datos concluyente al respecto (Lallemand et al. 2002).

Es bien conocido que las resistencias cruzadas son muy frecuentes entre los distintos IP (Condra et al. 1995; véase también el capítulo 5, "Análisis de resistencias"). Por otra parte, todos los IP son inhibidores del sistema enzimático CYP3A4, por lo que son comunes las interacciones con muchos otros medicamentos. Ritonavir es el inhibidor más potente de ese sistema enzimático, y saquinavir probablemente el más débil.

Amprenavir (Agenerase[®]), utilizado sin ritonavir como potenciador, es poco empleado en la actualidad debido a la gran cantidad de pastillas que deben tomarse, en total 8 cada 12 horas. Entre sus efectos secundarios figuran, como con los otros IP, los trastornos gastrointestinales; pero también puede producir erupciones cutáneas, a diferencia de lo que sucede con los otros IP. No está claro si produce menos lipodistrofia y menos dislipemias que otros IP (Noble et al. 2000). El perfil de resistencias de amprenavir es interesante, porque sólo coincide en parte con el de los otros IP. Es posible que este medicamento sea retirado del mercado en cuanto esté disponible su derivado fos-amprenavir, que se perfila como un importante competidor de lopinavir, especialmente para el tratamiento de rescate.

Indinavir (Crixivan[®]) es probablemente el IP más estudiado (Gulick et al. 1997, Hammer et al. 1997). Ha demostrado su eficacia en numerosos estudios, los cuales sin duda avalan su empleo. Como únicamente se combina a las proteínas plasmáticas en un 60 %, su penetración en el sistema nervioso central es probablemente mejor que la de otros IP (Martin et al. 1999), aunque se desconoce la auténtica relevancia clínica de esta propiedad farmacocinética. No obstante, este producto presenta algunos problemas. El principal es que causa nefrolitiasis en aproximadamente el 5 al 10 % de pacientes. Para prevenir este efecto secundario, quienes lo toman deben beber al menos 1,5 litros de agua al día. Además se desaconseja su utilización en los sujetos con

antecedentes de nefrolitiasis y de insuficiencia renal. Otro problema que presenta es que cuando se emplea por sí mismo, sin ser potenciador por ritonavir, es necesario tomarlo en tres dosis al día y con el estómago vacío, lo cual dificulta la adherencia y resulta inaceptable para muchos pacientes. Aunque se intentó utilizar dos veces al día, en un ensayo clínico con 87 pacientes, en el que se administraba a la dosis de 1200 mg (3 tabletas) cada 12 horas, se comprobó que el 36 % de pacientes presentaba fracaso terapéutico, frente a sólo el 9 % con la dosis convencional de 800 mg cada 8 horas; a la vista de esos resultados, se dio por finalizado el estudio (Haas et al. 2000). Justamente por ese motivo, para evitar la necesidad de tomarlo cada 8 horas, indinavir es utilizado cada vez más potenciado con dosis bajas de ritonavir, lo cual sí que permite su administración cada 12 horas. No obstante, esta potenciación con ritonavir puede favorecer la aparición de efectos secundarios (Gatell et al. 2000, Harley et al. 2001, Shulman et al. 2002). En el ensayo clínico MaxCmin1 el porcentaje de pacientes que abandonó el tratamiento durante el seguimiento fue mayor con indinavir que con saquinavir, probablemente por la mayor incidencia de efectos secundarios con el primero (Gerstoft et al. 2002). Indinavir también posee algunos efectos secundarios mucocutáneos de menor importancia, similares a los que producen los retinoides: alopecia, sequedad de la piel y los labios, crecimiento anómalo de las uñas, etc. También es frecuente que ocasione hiperbilirrubinemia, aunque totalmente asintomática.

Lopinavir/ritonavir (lopinavir/r, Kaletra®) es el IP de más reciente aparición y el primero que contiene una dosis fija de ritonavir como potenciador, capaz de aumentar la concentración de lopinavir más de 100 veces (Sham et al. 1998). Lopinavir posee la mayor barrera genética de todos los IP; probablemente son necesarias 6 a 8 mutaciones para que pierda la actividad. Posee una sorprendente eficacia como tratamiento de rescate. Existe cierta controversia sobre si debe utilizarse como tratamiento inicial de la infección por el VIH o no, en parte debido a que no hay estudios que avalen su superioridad respecto a otros IP en pacientes no tratados previamente. Probablemente es más eficaz que nelfinavir y que atazanavir, pero no hay datos comparándolo con otros IP, como indinavir, saquinavir o amprenavir, potenciados con ritonavir. Las dislipemias parecen un problema relevante también con lopinavir/r.

Nelfinavir (Viracept®) fue el cuarto IP que se comercializó, tras saquinavir, indinavir y ritonavir, y durante mucho tiempo fue el más empleado de todos. Inicialmente fue desarrollado para que los pacientes tomaran tres cápsulas cada 8 horas, pero posteriormente se generalizó la posología de 5 cápsulas cada 12 horas. La potenciación de este fármaco con ritonavir no hace que aumenten sus niveles plasmáticos de modo significativo.

El efecto secundario más frecuente de nelfinavir es la diarrea, que en algunos casos es intensa. La potencia antirretroviral de nelfinavir parece menor que la de los otros IP potenciados con ritonavir (Walmsley et al. 2002). En el amplio estudio Agouron 511, que llevó a la comercialización del producto, se utilizaba nelfinavir junto con AZT y 3TC. Se observó que el 61 % de pacientes tenía una carga viral menor de 50 copias/ml a las 48 semanas de seguimiento (Saag et al. 2001). Nelfinavir posee un buen perfil de resistencias. La mutación primaria D30N reduce la adaptabilidad viral (Martinez et al. 1999) y además no influye

sobre la eficacia de otros IP. Lamentablemente, también aparecen con frecuencia otras mutaciones que si que influyen sobre la eficacia de los otros medicamentos. En la actualidad se halla en desarrollo una nueva formulación de nelfinavir más sencilla de administrar: únicamente será necesario tomar dos cápsulas cada 12 horas. Con esta formulación es posible que el empleo de nelfinavir vuelva a aumentar, tras haber disminuido recientemente debido a la gran competencia existente entre los distintos antirretrovirales.

Ritonavir (Norvir[®]) fue el primer IP con el que se demostró eficacia clínica (Cameron et al. 1998). Sin embargo, debido a mala tolerancia (trastornos gastrointestinales, parestesias periorales, etc.), prácticamente ya no se utiliza como único IP. Sin embargo, tiene gran aplicabilidad como potenciador de otros IP. Para ello generalmente se emplea a la dosis de 100 mg cada 12 horas, que es muy inferior a la dosis habitual, y es mucho mejor tolerada. Ritonavir es un potente inhibidor del citocromo P450, por lo que posee importantes interacciones con otros muchos medicamentos. Debido a ello está contraindicada la administración simultánea de ritonavir con bastantes otros fármacos. Probablemente, los efectos secundarios metabólicos son más frecuentes con ritonavir que con otros IP. En pacientes con disfunción hepática este medicamento debe usarse con precaución. Finalmente, es importante tener en cuenta que las cápsulas de ritonavir deben guardarse en el frigorífico, lo cual puede ser un problema para pacientes que tengan que estar con frecuencia fuera de su casa.

Saquinavir (Invirase[®] y Fortovase[®]) es el único IP con dos formulaciones disponibles: las cápsulas de gel duro (Invirase[®]) y las cápsulas de gel blando (Fortovase[®]). Estas últimas poseen una mayor biodisponibilidad, y por tanto una mayor actividad antirretroviral, como corroboró un estudio piloto en pacientes no tratados previamente (Mitsuyasu et al. 1998). No obstante, la posibilidad de potenciar saquinavir con ritonavir hace que la diferencia entre ambas formulaciones de saquinavir sea menos relevante (véase más abajo). Saquinavir fue el primer IP que se aprobó para el tratamiento de la infección por el VIH, a mediados de la década de los 90. Este producto es bien tolerado generalmente, pero puede producir ligeros trastornos gastrointestinales, que son más frecuentes con las cápsulas de gel blando (Kurowski et al. 2002). En el ensayo clínico MaxCmin1, el porcentaje de pacientes que abandonó el tratamiento fue significativamente menor que con indinavir (Gerstoft et al. 2002).

Potenciación del efecto de los IP

Ritonavir es un inhibidor muy potente de la isoenzima 3A4, una subunidad del sistema enzimático del citocromo P450 hepático. Pequeñas dosis de este IP producen aumento de los niveles plasmáticos de casi todos los otros IP (Kempf et al. 1997). A este efecto se le llama potenciación. Nelfinavir es el único IP en el que no tiene lugar esta potenciación, es decir, sus niveles plasmáticos no aumentan significativamente con ritonavir (Kurowski et al. 2002).

La potenciación permite que el número de pastillas que deben tomarse cada día sea menor. Gracias a ello, algunos IP pueden tomarse dos veces al día, e incluso se está ensayando la posibilidad de tomarlos en una sola dosis al día (tabla 2.2). Otro objetivo de la potenciación es la intensificación del tratamiento.

Debido al aumento de los niveles plasmáticos, con la potenciación de indinavir o amprenavir parece que se consigue una mayor eficacia antirretroviral (Condra et al. 2000).

No obstante, con la potenciación se produce una gran variabilidad en los niveles plasmáticos de unos pacientes a otros, por lo que es deseable medir los niveles de los IP en los pacientes que toman este tipo de terapia (Burger et al. 2002). Con la potenciación de los IP se consiguen unos niveles plasmáticos mínimos más elevados, con lo que es más fácil mantener siempre niveles superiores a la concentración mínima inhibitoria; pero a cambio también se alcanzan unos niveles plasmáticos máximos más elevados, con lo que el riesgo de efectos secundarios es mayor.

Saquinavir/ritonavir es la modalidad de potenciación de IP más estudiada.

Debido a la escasa biodisponibilidad de saquinavir, la potenciación con ritonavir comenzó a ensayarse poco después de aparecer ambos IP. De esta forma, se alcanzan niveles plasmáticos de saquinavir 20 veces superiores a los que se logran sin potenciación. Algunos estudios han puesto de manifiesto que la mayor eficacia virológica se consigue con la utilización de 400 mg cada 12 horas de cada uno de los dos IP (Camaron et al. 1999). Aunque en pacientes que estaban tomando previamente saquinavir, la adición de ritonavir tiene sólo un moderado efecto sobre la eficacia (Smith et al. 2001). En algunos países se ha aprobado la utilización de saquinavir a la dosis de 1000 mg potenciado con ritonavir a la dosis de 100 mg, ambos administrados cada 12 horas. Esta combinación presenta una mejor tolerancia, gracias a la menor dosis de ritonavir.

Al potenciar a saquinavir, es mejor utilizar la formulación de gel duro (Invirase[®]) que la de gel blando (Fortovase[®]), ya que con el primero se logran niveles plasmáticos más altos de saquinavir (Kurowski et al. 2002), y además la tolerancia digestiva es mejor.

Indinavir/ritonavir es otra modalidad de potenciación bien estudiada. La utilización de 800 mg de indinavir con 100 mg de ritonavir, ambos cada 12 horas, posee una buena farmacocinética (Van Heeswijk et al. 1999). No obstante, en un pequeño estudio piloto, se observó que con este tratamiento se producía nefrolitiasis en 19 de 57 pacientes (Voigt et al. 2001). El empleo de 400 mg de cada uno de los dos IP cada 12 horas parece que produce menos efectos secundarios renales. Los estudios BEST y NICE, en los que se analizaba la respuesta al TARGA tras cambiar de indinavir a indinavir/ritonavir, mostraron mayores tasas de efectos secundarios y de abandono de tratamiento con las modalidades potenciadas de indinavir (Gatell et al. 2000, Harley et al. 2001, Shulman et al. 2002).

Lopinavir/ritonavir es la única modalidad de potenciación de IP disponible como formulación única, es decir con ambos componentes en la misma cápsula (véase más arriba).

También parece adecuada la potenciación de **amprenavir** con **ritonavir**, especialmente para tratamientos de rescate (Condra 2000, Duval et al. 2002). Incluso la FDA ha aprobado la utilización de esta combinación en una sola dosis al día.

Tabla 2.2. IP potenciados: modalidades bien evaluadas.

	Dosis en Pastillas/día		Comentarios
	mg		
Saquinavir/ Ritonavir	1000/100 x 2	6 x 2	Modalidad aprobada en algunos países
Saquinavir/ Ritonavir	400/400 x 2	6 x 2	Buena eficacia, pero frecuentes efectos secundarios
Indinavir/ Ritonavir	800/100 x 2	3 x 2	Probable mayor riesgo de nefrolitiasis
Indinavir/ Ritonavir	400/400 x 2	5 x 2	Buen perfil farmacocinético
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 x 2	3 x 2	Es la única modalidad comercializada conjuntamente
Nelfinavir/ Ritonavir			No recomendada
Saquinavir/ Nelfinavir	600/750 x 3	6 x 3	La única modalidad de potenciación bien estudiada que no incluye ritonavir, aunque su posología no es muy atractiva
Amprenavir/ Ritonavir	600/100 x 2	5 x 2	Modalidad aprobada por la FDA

La eficacia antirretroviral de los distintos IP potenciados parece similar, pero no hay muchos estudios que los comparen. Para mediados o finales de 2003 está prevista la publicación de los resultados definitivos del ensayo clínico aleatorizado MaxCmin2, en el que se comparan saquinavir/ritonavir y lopinavir/r, tanto en pacientes que previamente han recibido otros tratamientos, como en pacientes no tratados. En un análisis preliminar se ha comprobado que ambas modalidades poseen buena eficacia, y que no existen grandes diferencias entre las dos (Dragstedt et al. 2002).

Se ha observado que los niveles plasmáticos de los IP, incluso los que son potenciados con ritonavir, tienden a disminuir con el paso del tiempo. En un estudio con seis pacientes se comprobó que tras 10 meses de utilización de saquinavir sus niveles descendieron un 40 % (Gisolf et al. 2000).

En pacientes que toman TARGA con IP potenciados, el nivel de interacción es bastante impredecible, y pueden ser necesarios ajustes de dosis. Por ese motivo, en tales casos es recomendable controlar los niveles plasmáticos de los fármacos. Ello es especialmente importante en pacientes con hepatopatías.

Nuevos antirretrovirales

En este apartado se pretende describir a una serie de nuevos medicamentos todavía no comercializados, pero que se encuentran en fases avanzadas de

desarrollo. La lista de productos que se encuentran en esa situación es muy amplia, por lo que únicamente se han seleccionado los fármacos con más posibilidades de ser aprobados para su utilización en un futuro próximo. Algunos de ellos están disponibles en programas de acceso expandido, y al menos tres de los mismos, emtricitabina, fos-amprenavir y atazanavir serán comercializados con toda probabilidad en uno o dos años en España. d4T de liberación prolongada y el inhibidor de la fusión enfuvirtida (T-20) ya han sido aprobados en algunos países, a finales de 2002 y a principios de 2003 respectivamente.

Nuevos ITIAN

Estavudina de liberación prolongada estará disponible dentro de poco tiempo, en forma de cápsulas de 75 o de 100 mg. Se trata de una formulación estable, que no se acumula y parece causar menos polineuropatía que la estavudina convencional, quizás debido a que se alcanzan menores niveles máximos del fármaco en la sangre. En el estudio BMS 099 se comparó a doble ciego la estavudina de liberación prolongada con la convencional (a la dosis de 40 mg cada 12 horas), en paciente que estaban tomando también lamivudina y efavirenz; tras 24 semanas no hubo diferencias en eficacia (recuento de linfocitos CD4 y carga viral), ni en efectos secundarios (Pollard et al. 2002).

FTC, emtricitabina (Emtriva[®]) es un análogo de la citidina desarrollado por la compañía Triangle. Posee una vida media muy prolongada de modo que se administra una sola vez al día a la dosis de 200 mg. Estructuralmente se parece a 3TC. *In vitro* se mostró más potente que 3TC, pero se desconoce si ello es así también *in vivo* en las personas (Delehanty et al. 1999). Sus ventajas respecto a 3TC son dudosas, ya que su eficacia se pierde con la mutación M184V, de modo similar a lo que sucede con 3TC. Los resultados del ensayo FTC-301 han llevado a la reciente aprobación de este fármaco en los Estados Unidos; en este estudio a doble ciego y aleatorizado, se comparaban FTC y 3TC, en ambos casos combinados con ddl y efavirenz, en 571 pacientes que no habían recibido previamente ningún tratamiento. El estudio se suspendió prematuramente tras un seguimiento medio de 42 semanas, porque los autores comprobaron que tras ese tiempo, según una curva estimada por el procedimiento de Kaplan-Meier, el 14 % de los pacientes del grupo del 3TC, frente al 6 % de los del grupo del FTC presentaban fracaso virológico. Los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo del 3TC. En el estudio Montana también parece confirmarse la buena tolerabilidad de FTC, combinada con ddl y efavirenz, todos ellos administrados una sola vez al día (Molina et al. 2001). En la actualidad, la compañía Gilead, tras adquirir a la compañía Triangle, está intentando combinar FTC y tenofovir en una sola tableta.

DAPD, amdoxovir es un análogo de la guanina, desarrollado también por la compañía Triangle. *In vivo* se transforma en dioxolano guanina (DXG), un metabolito que posee una gran potencia antiviral. DAPD está evaluándose en la actualidad en estudios en fase I/II (Corbett et al. 2001). Es eficaz contra virus resistentes a AZT y 3TC, incluyendo a virus con inserciones en el codón 69, que confieren resistencia a todos los ITIAN. Sin embargo, la susceptibilidad a este medicamento parece reducirse en las cepas del VIH con mutaciones como K65R y L74V (Chong et al. 2002, Mewshaw et al. 2002). En cultivos celulares

se ha observado que DAPD tiene una actividad sinérgica con el inhibidor de la fusión T-20, lo cual podría ser de gran utilidad desde el punto de vista clínico (Trembley et al. 2002). Este fármaco también posee actividad contra el virus de la hepatitis B. Entre los efectos secundarios de DAPD figura la posible producción de anomalías en el cristalino, por lo que la Food and Drug Administration (FDA) ha requerido a la compañía para que confirme o descarte este posible efecto adverso, antes de seguir con los ensayos clínicos del fármaco.

Otros productos: otros fármacos con buenas perspectivas, pero en fase de desarrollo menos avanzada son:

DPC 817 es un análogo de la citidina en desarrollo por BMS; posee una vida media prolongada, y es eficaz contra virus resistentes a AZT y 3TC (Schinazi et al. 2002). Similares características posee **ACH-126,443** (Beta-L-Fd4C), un enantiómero de DPC 817, desarrollado por la compañía Achillion; este fármaco parece que puede administrarse una vez al día, y también parece eficaz contra cepas del VIH multirresistentes, así como contra el virus de la hepatitis B. En la actualidad se están llevando a cabo estudios en fase IB con estos dos medicamentos en pacientes con infección por el VIH.

BCH-13520 es otro eficaz fármaco desarrollado por la compañía Shire BioChem, aunque se han comunicado problemas de resistencia al mismo, debidos a la mutación Q15M y a la inserción en el codón 69 (Bethell et al. 2002).

MIV-301 (FLT, alovudina) es un análogo de la timidina, que fue evaluado en los años 80, pero fue abandonado fundamentalmente por su mielotoxicidad; en la actualidad se ha reiniciado la investigación con este producto, ya que posee una gran eficacia frente a virus resistentes a los ITIAN (Kim et al. 2001).

Otros fármacos de este grupo que han sido ensayados en el pasado para el tratamiento de la infección por el VIH, pero que en la actualidad han sido abandonados, debido a su escasa eficacia o bien a su excesiva toxicidad, son los siguientes:

Adefovir dipivoxil (bis POM PMEA), de Gilead Sciences.

dOTC (BCH-10652), de BioChem Pharma.

FddA (Beta-fluoro-ddA, Lodenosine[®]) de US Bioscience.

Lobucavir, de BMS.

Nuevos ITIAN

Con cualquier nuevo medicamento, el planteamiento de la industria farmacéutica es generalmente el siguiente: si no aporta algo nuevo, mejor no continuar con su desarrollo. En el caso de los ITIAN, si el nuevo fármaco no posee actividad contra cepas del VIH resistentes a efavirenz y nevirapina, mejor abandonarlo. Los productos simplemente repetitivos en cuanto a su actividad antiviral resultan poco atractivos, aunque su producción sea relativamente barata como sucede con los ITIAN. Por ello muchos medicamentos pertenecientes a este grupo han sido abandonados sin haber sido nunca comercializados. Y por ello, es posible también que varios de los productos que se describen a continuación no lleguen nunca a comercializarse.

TMC 125 es un ITIAN de segunda generación. Es eficaz tanto contra virus nativos, como contra virus con prácticamente cualquiera de las resistencias

clásicas que afectan a los fármacos de este grupo, como K103N y Y181C. En un estudio en fase IIB, se incluyó a 16 pacientes que estaban tomando tratamiento convencional con TARGA y que en su mayoría presentaban mutaciones de las que confieren resistencia a los ITINAN; a dichos sujetos se les administró TMC 125 a la dosis de 900 mg cada 12 horas durante 7 días, con lo que la carga viral bajó una mediana de 0,9 \log_{10} , y en algunos casos bajo hasta 1,7 \log_{10} (Gazzard et al. 2002, Sankatsing et al. 2002). Incluso posteriormente, la carga viral continuo descendiendo. El producto es bien tolerado, posee una vida media larga y es metabolizado en el hígado. Los primeros datos farmacocinéticos indican que TMC 125 puede tener interacciones desfavorables con los IP, especialmente con indinavir y saquinavir, a pesar de lo cual el producto parece potente y muy prometedor, con una importante barrera genética de cara al desarrollo de resistencias. **DPC 083** es otro ITINAN de segunda generación, eficaz también contra virus resistentes a los otros ITINAN. En un estudio en fase II se ensayó este medicamento a las dosis de 100 y de 200 mg, en pacientes que habían presentado fracaso viral (carga viral > 1000 copias/ml) con otros ITINAN; 4 de 10 pacientes, que recibieron este medicamento de acuerdo con los perfiles de resistencias, lograron una carga viral < 400 copias/ml (Ruiz et al. 2002). No obstante, los datos de este estudio son incompletos, ya que no se aportan datos sobre resistencias, o sobre la influencia de la dosis sobre la eficacia o sobre los efectos secundarios. En un estudio previo en fase III precoz, se comparaban a doble ciego tres dosis diferentes de DPC 083: 50 mg, 100 mg y 200 mg; se observó que, en pacientes no tratados previamente, con 100 mg de DPC 083 la eficacia contra virus nativos era similar a la de efavirenz, y además los efectos secundarios eran menores. **GW420867X** es una quinoxalina que está desarrollando GlaxoSmithKline, y que ha mostrado bastante eficacia *in vivo* en combinación con AZT y 3TC (Arasteh et al. 2001). Penetra bien en el sistema nervioso central, y probablemente puede administrarse una sola vez al día (Thomas et al. 2000). Como monoterapia, GW420867X disminuyó la carga viral 1,5 \log_{10} tras 8 días de tratamiento, y no se observaron diferencias entre las distintas dosis estudiadas (50 mg, 100 mg y 200 mg). Los efectos secundarios –neurrológicos, gastrointestinales, y hepáticos- fueron similares a los de otros ITINAN; las erupciones cutáneas fueron poco frecuentes. No obstante, parece existir resistencia cruzada entre este producto y nevirapina y efavirenz, lo cual puede conducir a la detención de su desarrollo. **Capravirina (AG1549, previamente S-1153)** fue desarrollado inicialmente por Shionogi Pharmaceuticals (Fujiwara et al. 1998) y posteriormente por Agouron. *In vivo* es eficaz contra virus que poseen la mutación K103N (Wolfe et al. 2001), por lo que en un principio se vio que sus perspectivas eran excelentes. Sin embargo, en estudios con perros, se comprobó que a dosis altas producía con frecuencia vasculitis, por lo que Agouron detuvo provisionalmente su desarrollo. Posteriormente se ha comprobado que ese efecto secundario no ocurre en el hombre (Hawley et al. 2002), por lo que se ha retomado su desarrollo. La dosis probablemente se situará en torno a los 700 mg cada 12 horas.

Emivirina (EMV, MKC-442, Coactinon®) es un ITINAN que se administra dos veces al día y que se tolera bien (Szczzech et al. 2000). Sus principales efectos secundarios son náuseas y mareos similares a los que ocasiona efavirenz. En un estudio realizado con pacientes relativamente poco tratados resultó bastante eficaz, ya que, combinado con ddI y d4T, el 82 % de pacientes lograron una carga viral inferior a 400 copias/ml a las 16 semanas, (Johnson et al. 1999). Básicamente este medicamento parece comparable a otros ITINAN, con los que presenta además resistencia cruzada (Jeffrey et al. 1999, McCreedy et al. 1999). También presenta interacciones con los IP (Blum et al. 1998). Hasta ahora, la FDA ha considerado que los datos que existen sobre este medicamento son insuficientes para su aprobación, y su comercialización definitiva es incierta.

Otros productos: Otros fármacos de este grupo que han sido ensayados en el pasado para el tratamiento de la infección por el VIH, pero que en la actualidad han sido abandonados, debido a su escasa eficacia o bien a su excesiva toxicidad, son los siguientes:

Calanolida A, de Sarawak MediChem Pharmaceuticals.

Atevirdina, de Upjohn.

Lovirida, de Janssen Pharmaceuticals.

HBY-097, de Hoechst-Bayer.

PNU142721, de Pharmacia & Upjohn.

Nuevos IP

Fos-amprenavir (GW433908, Lexiva®) es un éster fosfato cálcico de amprenavir, pero con mejor solubilidad y absorción que este último. Generalmente es bien tolerado, y si se emplea con ritonavir como potenciador de su efecto, la dosis completa es una pastilla cada 12 horas o bien dos pastillas juntas al día. Ello supone una gran ventaja respecto a amprenavir, del que es necesario tomar ocho pastillas cada 12 horas.

En el estudio abierto NEAT (APV30001), fos-amprenavir está siendo comparado con nelfinavir en pacientes no tratados previamente (Rodríguez et al. 2002). Un total de 251 pacientes fueron aleatorizados para recibir fos-amprenavir o nelfinavir, en ambos casos combinados con 3TC y ABC. Los datos preliminares, a las 24 semanas de seguimiento, han mostrado que un 54 % frente a un 40 % respectivamente alcanzan una carga viral indetectable. La diferencia en eficacia ha sido más pronunciada en pacientes con carga viral basal mayor. La incidencia de diarrea también ha sido menor en el grupo de fos-amprenavir. Efavirenz es un potente inductor del metabolismo de amprenavir, y es capaz de disminuir los niveles del fármaco de modo significativo. Sin embargo esto no ocurre si fos-amprenavir es potenciado con ritonavir, según ha demostrado un estudio reciente (Wire et al. 2002): 32 voluntarios sanos recibieron una dosis diaria de fos-amprenavir, junto con una de estas tres combinaciones: 100 mg de ritonavir cada 12 horas, 100 mg de ritonavir cada 12 horas más efavirenz, o 200 mg de ritonavir cada 12 horas más efavirenz. Los resultados demostraron que los niveles plasmático de fos-amprenavir fueron similares con cada una de las tres combinaciones; por consiguiente, efavirenz no influye en absoluto sobre fos-amprenavir cuando éste producto se emplea junto con ritonavir como potenciador. En este tipo de

combinaciones, la dosis más adecuada de ritonavir parece ser la de 100 mg, ya que con 200 mg no se consiguen niveles mayores de fos-amprenavir, ni se producen más efectos secundarios, aunque si que parecen aumentar ligeramente los niveles de los lípidos.

Atazanavir (BMS-008, Reyataz[®]) es un IP que se administra una sola vez al día en forma de dos pastillas de 200 mg cada una. Tiene un favorable perfil lipídico (Robinson et al. 2000). Su potencia antiviral parece similar a la de otros IP (Squires et al. 2001, Cahn et al. 2001). En la actualidad se está empleando a la dosis de 400 mg al día en estudios en fase III (Pilliero et al. 2002).

Recientemente se han presentado datos comparativos de atazanavir con efavirenz (combinados con AZT + 3TC) (Squires et al. 2002); no hubo diferencia entre ambos en la respuesta de la carga viral, sin embargo la proporción de pacientes con < 50 copias/ml fue muy baja en ambos grupos, lo cual supone un problema metodológico que hace difícil la interpretación de las conclusiones del estudio. Los niveles de lípidos fueron claramente mejores en el grupo de atazanavir que en el de efavirenz. La principal mutación que confiere resistencia a este fármaco se sitúa en el codón 150L; esta mutación no parece influir sobre la susceptibilidad a otros IP, como por ejemplo amprenavir, y de hecho incluso puede mejorarla. Resulta interesante que, precisamente amprenavir, selecciona una mutación diferente exactamente en el mismo codón, el 150V; ello indica que ambos fármacos actúan de modo diferente en la selección de resistencias (Colunno et al. 2002).

A la vista de los datos disponibles, atazanavir podría convertirse en una buena opción para iniciar el tratamiento antirretroviral. En la actualidad está ya disponible en un programa de acceso expandido, y probablemente será comercializada en 2003.

Entre los efectos secundarios de atazanavir figura la hiperbilirrubinemia, que parece bastante común. Se trata de un trastorno similar al que ocurre con indinavir, es decir, se eleva la bilirrubina indirecta como consecuencia de la disminución de la conjugación hepática, por un mecanismo similar al que ocurre en el síndrome de Gilbert. Por lo que se conoce hasta ahora, este trastorno no tiene consecuencias relevantes, y no produce daño hepático alguno; no obstante, se recomienda monitorizar la función hepática en los pacientes que tomen el fármaco.

Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos han mostrado que rifabutina no influye significativamente sobre los niveles de atazanavir. En cambio, efavirenz disminuye los niveles de atazanavir, debido a la inducción enzimática, probablemente del sistema CYP3A4 (Preston et al. 2002); por ello, la utilización conjunta de efavirenz y atazanavir requiere el incremento de la dosis de éste último fármaco. Al añadir 200 mg de ritonavir a la combinación de atazanavir con efavirenz puede contrarrestarse tal efecto de efavirenz, aunque quizás disminuya también el efecto positivo de la combinación de atazanavir con efavirenz sobre los lípidos.

Tipranavir es el primer IP de estructura no peptídica. Posee gran eficacia frente a virus resistentes al resto de IP (Larder et al. 2000). En un estudio con 41 pacientes tratados previamente con al menos dos IP, tipranavir se mostró eficaz en 35 sujetos (Schwartz et al. 2002). Únicamente la coincidencia de las mutaciones V82T y L33 causa reducción de la susceptibilidad a este fármaco.

Por vía oral, la biodisponibilidad de tipranavir no es muy buena, y necesita potenciarse con ritonavir, que disminuye el metabolismo de tipranavir, al inhibir al sistema enzimático CYP3A4, como se ha podido comprobar en un ensayo clínico con 113 voluntarios no infectados por el VIH. Ritonavir aumenta la concentración máxima de tipranavir al menos cuatro veces, y la concentración mínima al menos 20 veces.

Mozenavir (DMP-450) es un IP cíclico con buena solubilidad, que inicialmente fue desarrollado por la compañía Dupont y posteriormente pasó a poder de Triangle. Probablemente podrá administrarse cada dosis en una sola pastilla (Sierra-Madero 2001), pero posee una vida media corta, y probablemente deberá tomarse tres veces al día, como indinavir. El perfil de resistencia también similar al de indinavir. En un pequeño estudio en fase I/II con 50 pacientes, la eficacia virológica fue similar a la de indinavir. Afortunadamente, en el hombre no parece producir alargamiento del intervalo QT, como se ha observado que provoca en perros.

Otros productos: existen otros muchos IP en ensayos clínicos iniciales, como por ejemplo TMC 114 y TMC 126 de la compañía Tibotec, que parecen eficaces especialmente frente a virus resistentes a los otros IP, y con los que se están realizando estudios en fase II.

Inhibidores de la entrada a las células

En la penetración del VIH a las células con receptores CD4 existen tres pasos cruciales:

- Unión del VIH al receptor CD4
- Unión a los correceptores
- Fusión del virus a la célula

Existen fármacos en desarrollo que inhiben cada uno de estos pasos. Al conjunto de esos medicamentos se le conoce con el nombre de inhibidores de la entrada. Por ahora la mayoría de estos productos han mostrado una limitada actividad antirretroviral, pero sin duda este grupo de fármacos abre nuevas y esperanzadoras posibilidades en el tratamiento de la infección por el VIH.

Inhibidores de la unión al receptor CD4:

BMS-806 es un inhibidor de la unión del VIH a los receptores CD4 de los linfocitos T, que actúa al combinarse con la proteína gp120 del VIH de un modo específico pero reversible e independiente de los correceptores (Lin et al. 2002). Por vía oral posee una buena biodisponibilidad, y en la sangre se combina escasamente con las proteínas plasmáticas. Probablemente puede administrarse en forma de tabletas. En estudios con animales se ha comprobado que se tolera bien. Se cree que puede tener un efecto aditivo, e incluso sinérgico con otros inhibidores de la entrada. Algunos estudios han puesto de manifiesto que no todas las cepas del VIH tienen la misma susceptibilidad a este producto, lo cual sugiere que el virus puede desarrollar rápidamente resistencias al mismo.

Pro-542 es una proteína soluble con estructura similar a los anticuerpos, que previene también la unión de la proteína gp120 del VIH a los receptores celulares CD4 de los linfocitos T. Estudios en fase I han mostrado que este producto posee buena tolerancia, y que la carga viral disminuye incluso con la

perfusión de una sola dosis (Jacobson et al. 2000). Pro-542 se ha ensayado también en niños (Shearer et al. 2000). En un modelo con ratones ha mostrado buena eficacia (Franti et al. 2002). Sin embargo, tiene el inconveniente de que debe administrarse por vía parenteral.

Antagonistas de los correceptores

SCH-C es un antagonista del correceptor CCR5, con buena biodisponibilidad por vía oral, y con una potente actividad *in vitro* contra numerosas cepas del VIH (Strizki et al. 2001). En voluntarios sanos, puede producir arritmias, relacionadas con el alargamiento del intervalo QT, especialmente con dosis altas. Parece que este efecto secundario no ocurre con dosis bajas, de modo que la FDA ha dado el visto bueno para continuar su desarrollo. En un estudio piloto 12 pacientes con infección por el VIH recibieron SCH-C durante 10 días, a la dosis relativamente baja de 25 mg cada 12 horas; todos los pacientes presentaron un descenso de la carga viral de al menos 0,5 log₁₀, y 4 pacientes presentaron un descenso de más de 1,0 log₁₀ (Reynes et al. 2002). Este efecto persiste unos cuantos días después de completar el tratamiento. No obstante, también se han descrito mutaciones en el VIH que disminuyen la eficacia de este producto, las cuales confieren también resistencia a otros antagonistas del correceptor CCR5 (Riley et al. 2002, Xu et al. 2002). Un producto similar, **SCH-D**, se creyó inicialmente que era más potente y mejor tolerado que SCH-C (Chen et al. 2002). Sin embargo, algunos estudios han mostrado la aparición de resistencias al mismo, probablemente al producirse mutaciones en el gen *env* del VIH.

Pro-140 es un antagonista del correceptor CCR5, que actúa como un anticuerpo monoclonal (Trkola et al. 2001). En estudios con ratones, dosis únicas de este producto consiguieron reducciones significativas de la carga viral, dosis-dependientes (Franti et al. 2002). Por ahora no se dispone de resultados clínicos, y no hay información sobre su tolerabilidad.

AMD-3100 es un antagonista del correceptor CXCR4, al igual que **T-22**. Los resultados obtenidos hasta ahora con este producto son bastante decepcionantes. En un complejo estudio con 12 pacientes que recibieron una perfusión continua del producto durante 10 días, no se observó reducción alguna de la carga viral. Además, se produjeron una serie de efectos secundarios, como trombocitopenia, hipotensión ortostática y arritmias (Hendrix et al. 2002). Sin embargo, AMD-3100 parece ser eficaz contra virus que muestran tropismo hacia el correceptor CXCR4 (Schols et al. 2002, van Rij et al. 2002). Un paciente que estaba infectado por cepas del VIH con una mutación que confería dicha propiedad fue el único que mostró respuesta al AMD-3100, concretamente presentó una disminución de la carga viral de 0,87 log₁₀ tras 11 días de tratamiento, y de 1,34 log₁₀ tras 18 días de tratamiento. Se han descrito mutaciones que confieren resistencia tanto a AMD-3100 como a T-22. Por ahora se desconoce si el desarrollo de AMD-3100 seguirá adelante. Al parecer también se están estudiando otros derivados de este producto, aptos para su administración por vía oral.

Inhibidores de la fusión:

T-20, enfuvirtida (Fuzeon®) es el prototipo de los inhibidores de la fusión. En los últimos tiempos se ha hablado de él con profusión en los medios de comunicación. Desde principios de 2002 está comercializado en algunos

países. Se trata de un péptido de tamaño bastante grande, formado por 36 aminoácidos, que debe administrarse por vía subcutánea, como la insulina. Actúa al combinarse con la proteína gp41 del VIH, estructura intermedia del virus que aparece durante la fusión del mismo con su célula diana.

En uno de los primeros estudios realizados con T-20, los pacientes fueron tratados con diferentes dosis de este fármaco en monoterapia y por vía intravenosa. Se observó que el efecto conseguido dependía de la dosis, de modo que con la dosis más alta empleada, 100 mg cada 12 horas, la mediana de la carga viral del VIH se reducía en casi 2 log₁₀ (Kilby et al. 1998).

Dados los inconvenientes del tratamiento intravenoso, se realizaron posteriormente estudios con la administración del T-20 por vía subcutánea; en el primero de ellos, a 78 pacientes que habían recibido numerosos tratamientos previamente, se les añadió T-20 al TARGA que estaban tomando ya; el T-20 se administró mediante bomba de insulina o bien mediante una inyección subcutánea cada 12 horas (Kilby et al. 2002). De nuevo se observó una respuesta de la carga viral dependiente de la dosis, en ambos grupos, aunque en ambos la respuesta fue algo menos intensa que con el tratamiento intravenoso, de modo que el descenso máximo de la carga viral fue de 1,6 log₁₀. Además, lo que es peor, el efecto fue menos duradero que con el tratamiento intravenoso; 28 días después de acabar el tratamiento la carga viral había vuelto a niveles basales en la mayoría de pacientes. El principal efecto secundario del fármaco que se observó en este estudio fue la reacción local en el lugar de la inyección, la cual fue ligera la mayoría de las veces.

Los datos de que se dispone muestran que T-20 es bien tolerado a largo plazo (Lalezari et al. 2000). En el estudio T20-205, 70 pacientes, la mayoría de los cuales había tomado previamente IP, recibieron 50 mg de T-20 por vía subcutánea cada 12 horas durante 48 semanas. Sólo unos pocos pacientes abandonaron el tratamiento antes de concluir el estudio por padecer efectos secundarios. A las 48 semanas el efecto sobre la carga viral era todavía evidente en al menos un tercio de los pacientes, pero también se observó que el mayor beneficio se obtenía en los pacientes que además de haber iniciado el tratamiento con T-20 habían comenzado a tomar también al mismo tiempo otro de los medicamentos que habitualmente forman parte del TARGA. Por ello, en el primer estudio en fase II que se realizó, el T20-206, se cambió de estrategia: a 71 pacientes que no habían recibido previamente ningún ITINAN, se les prescribieron diferentes dosis de T-20, además de un nuevo régimen de TARGA (Lalezari et al. 2002). En este estudio, del que existen datos tras 48 semanas de seguimiento se observó que el efecto de añadir T-20 era ligero, pero existía. Este estudio no estaba diseñado para detectar diferencias entre los distintos grupos, pero sí que permitió comprobar que la simple adición de T-20 al tratamiento no aportaba gran beneficio. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tratados con T-20 tuvieron reacciones locales en el lugar de la inyección, la mayoría de las veces ligeras. Por lo demás el fármaco fue bien tolerado.

En el verano de 2002, los inesperadamente buenos resultados alcanzados con los primeros estudios en fase III, llamaron la atención de los medios de comunicación (Henry et al. 2002, Clotet et al. 2002). En el estudio TORO 1 (previamente llamado T-20-301) se comparó T-20 con la simple optimización

del tratamiento. Se incluyó a 491 pacientes de Norteamérica y Brasil, que fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir 90 mg de T-20 cada 12 horas por vía subcutánea o bien nada más, junto con optimización del TARGA aplicada a ambos grupos (Henry et al. 2002). Casi todos los pacientes habían recibido muchos tratamientos previamente y eran portadores de virus multirresistente al iniciarse el estudio. Los resultados también fueron sorprendentes: la adición de T-20 claramente reducía la carga viral. A las 24 semanas la reducción era de 1,70 \log_{10} en el grupo de pacientes tratados con T-20 y de 0,76 \log_{10} en el otro grupo, con una sorprendente diferencia, por tanto, de 0,94 \log_{10} . En el estudio TORO 2 (T20-302), se estudió con el mismo diseño a 504 pacientes de Europa y Australia (Clotet et al. 2002). A las 24 semanas la reducción de la carga viral era de 1,43 \log_{10} en el grupo del T-20 y de 0,65 \log_{10} en el otro grupo, una diferencia de 0,78 \log_{10} . En definitiva, para pacientes con carga viral controlada y para aquellos que no han agotado todas las posibilidades del TARGA convencional, T-20 probablemente no es necesario. Sin embargo, como tratamiento de rescate este medicamento parece tener utilidad. De todos modos, conviene ser realista y tener en cuenta que todo lo que puede conseguirse tras un año de tratamiento es una reducción de alrededor de 1 \log_{10} en la carga viral. Aunque por ahora no hay estudios con datos sobre su eficacia clínica, este medicamento probablemente también debe ser beneficioso desde el punto de vista clínico en pacientes para los que no hay otras opciones terapéuticas. La elaboración de T-20 es más complicada que la del resto de antirretrovirales, ya que su síntesis requiere completar un total de 106 pasos. Ello se traduce en un coste mucho mayor que el de los otros productos. Aunque T-20 posee una eficacia limitada, sin lugar a dudas abre una nueva etapa en el tratamiento de la infección por el VIH, al actuar por un mecanismo diferente al del resto de fármacos existentes. Su asociación con otros inhibidores de la entrada del virus a las células y el desarrollo de nuevos productos similares es muy probable que repercutan en una mejora substancial de las posibilidades terapéuticas contra la infección por el VIH.

T-1249 es el segundo inhibidor de la fusión que se ha desarrollado, y es todavía más prometedor que T-20. T-1249 es un péptido que se combina con una estructura piliforme de la proteína gp41 de la envoltura del VIH, y de ese modo previene la fusión del virus con la membrana celular. Posee una farmacocinética favorable y puede administrarse una sola vez al día. Es activo contra cepas del VIH resistentes al T-20 (Lambert et al. 1999). Existe un estudio en fase I/II (Eron et al. 2001, Gulick et al. 2002), en el que 72 pacientes que han recibido previamente muchos tratamientos contra el VIH reciben T-1249 como monoterapia por vía subcutánea durante 14 días, en dosis que oscilan entre los 6,25 mg y los 50 mg al día (en una o dos dosis al día). Como resultado se observa una reducción de la carga viral que depende de la dosis (la máxima reducción, 1,4 \log_{10} , se consigue con la dosis de 50 mg). En el 40 % de pacientes se produce una reacción inflamatoria en el lugar de la inyección, un paciente desarrolla neutropenia de grado 4, y otro paciente presenta una erupción cutánea y fiebre, la cual pudiera tratarse de una reacción de hipersensibilidad. Por ahora se desconoce la dosis máxima óptima. *In vitro* es posible la selección de cepas del VIH resistentes al T-1249.

Inhibidores de la integrasa

La integrasa es una de las tres enzimas más importantes codificadas por el gen *pol* del VIH. Esta enzima interviene en la incorporación del ADN viral en el genoma de las células (Nair 2002). Probablemente las células humanas carecen de esta enzima. El desarrollo de los inhibidores de la integrasa está resultando muy laborioso (Debyser et al. 2002). Aunque se ha comenzado a experimentar con varios de estos productos, por ahora ninguno de ellos ha alcanzado fases avanzadas de ensayos clínicos.

S-1360, un inhibidor de la integrasa que ha comenzado a desarrollar Shionogi/Glaxo, posee algunas características prometedoras (Yoshinaga et al. 2002). *In vitro* es activo contra muchas cepas del VIH, incluyendo todas las resistentes a los ITINAN y a los IP. Además, parece tener un efecto sinérgico con AZT, 3TC, nevirapina y nelfinavir. Se trata de una molécula pequeña, por lo que la administración por vía oral parece factible. Tanto en los estudios con animales, como en personas sanas voluntarias, se ha mostrado muy poco tóxico (Fujiwara 2002).

La compañía Merck también ha trabajado con este grupo de fármacos. Tras superar diversas dificultades, en la actualidad poseen un prototipo dispuesto para realizar ensayos clínicos (Hazuda 2002).

Otra clase de estos productos, las naftiridina-7-carboxamidas, posee buena biodisponibilidad por vía oral. L-870812 y L-870810 son los dos preparados más prometedores de esta clase. En estudios realizados con monos infectados por el virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS), se logró un descenso de la carga viral de más de un \log_{10} en 4 de 6 animales. A partir de estos resultados se han iniciado ensayos clínicos en fase I.

Inmunoterapia

En los últimos años se han investigado activamente estrategias terapéuticas consistentes en añadir tratamientos inmunomoduladores al TARGA (véanse revisiones en: Mitsuyasu 2002, Sereti et Lane 2001). El número de publicaciones sobre productos de este tipo, como interleucina-2 o hidroxurea, va en aumento. No obstante, hasta ahora no se ha demostrado la eficacia clínica de ninguno de estos preparados. Comentamos a continuación las características más importantes de algunos de estos productos.

Interleucina-2

También conocida como aldesleukin, IL-2 o Proleukin[®], es una citocina que normalmente producen los linfocitos T activados, y que a su vez ocasiona la liberación de citocinas por parte de los linfocitos T, linfocitos B y células "natural killer" (véase una revisión en Paredes et al. 2002). Durante muchos años se ha empleado en oncología. A principios de los años 90 también se comenzó a ensayar en pacientes con infección por el VIH, por vía intravenosa o en perfusión continua (Wood et al. 1993). En la actualidad se emplea normalmente por vía subcutánea.

En la infección por el VIH, el principal efectos de IL-2 es el aumento de linfocitos CD4 y CD8, que en algunos pacientes es realmente importante (Kovacs et al. 1996). Varios estudios aleatorizados han demostrado de modo consistente la elevación de linfocitos CD4. Inicialmente, tras la administración de IL-2, se produce un aumento de las células con receptores CD45RO (memory cells), y a continuación un aumentos de las células con receptores CD45RA (naïve cells). También parece incrementar la supervivencia de los linfocitos CD4 y CD8.

IL-2 generalmente se emplea a la dosis de 4,5 millones de unidades internacionales cada 12 horas por vía subcutánea durante 5 días, en ciclos separados entre sí 6 a 8 semanas (Davey et al. 2000, Losso et al. 2000, Abrams et al. 2002, Lelezari et al. 2000, Hengge et al. 1998). También se ha evaluado la administración de dosis bajas diarias (véase una revisión en: Smith 2001). Generalmente, tras 24 a 48 semanas de tratamiento se produce un incremento en el recuento de linfocitos CD4 de 100 a 250 células por mm^3 . Por el contrario, IL-2 no influye sobre la carga viral del VIH.

Lamentablemente la activación de los linfocitos T no tiene efecto alguno en los reservorios del virus. Inicialmente existía la esperanza de que IL-2 pudiera ser útil para purgar los virus existentes en los reservorios, y de ese modo eliminar del organismo las células con infección latente (Chun et al. 1999), sin embargo ahora se sabe que esto no resulta factible. En el estudio COSMIC realizado en Alemania, 56 pacientes con más de 350 linfocitos CD4 por mm^3 , en tratamiento con TARGA, fueron aleatorizados a recibir IL-2 o placebo. Aunque IL-2 produjo una normalización del recuento de linfocitos CD4 en más pacientes que el placebo, no se observó ninguna influencia de este fármaco en la replicación viral, en el ADN proviral ni en las células con infección latente (Stellbrink et al. 1998, Stellbrink et al. 2002).

En todos los estudios con un número importante de pacientes, la combinación de IL-2 con TARGA se ha mostrado bastante segura. Sin embargo, IL-2 posee bastantes efectos secundarios leves pero molestos, como fiebre, escalofríos y otros síntomas similares a los de la gripe, con intensas mialgias, que claramente dificultan el tratamiento. Estos efectos secundarios son similares a los que provoca el interferón, pero más intensos. Se deben a la liberación de citocinas que provoca IL-2, e invariablemente se resuelven dos o tres días después de concluir el tratamiento. El paracetamol, el reposo y la ingesta de soluciones ricas en electrolitos pueden ser útiles para aliviar estos síntomas, pero eliminarlos del todo no resulta fácil. Algunos expertos cuestionan la justificación del empleo de IL-2, y dudan que realmente sea de alguna utilidad para los pacientes. Otros expertos han expresado sus dudas sobre la calidad de la respuesta inmune que produce IL-2: se desconoce si los linfocitos CD4 generados por IL-2 poseen la misma actividad que los naturales, y, especialmente, si previenen o no la aparición del sida. En definitiva, no se sabe si IL-2 posee alguna eficacia clínica o no. Poco se sabe también sobre los posibles efectos a largo plazo de este medicamento, ya que el estudio más largo realizado con el mismo duró tres años (Gougeon et al. 2001).

Algunas de estas incertidumbres quizás se resuelvan con dos estudios multinacionales actualmente en marcha el ESPRIT y el SILCAAT. Ambos fueron diseñados para clarificar si IL-2 posee efectos beneficiosos a largo plazo

o no. ESPRIT (<http://www.espritstudy.org>) es un estudio aleatorizado, en el que reciben tratamiento alrededor de 4.000 pacientes que poseen 300 o más linfocitos CD4 por mm^3 . SILCAAT (<http://www.silcaat.com>) es un estudio con pacientes que poseen 50 a 299 linfocitos CD4 por mm^3 y una carga viral de menos de 10.000 copias/ml. Se pretendía reclutar a 2.000 pacientes y realizar un seguimiento de cuatro años, pero tras la inclusión de 1.957 pacientes en 137 centros de 11 países, en octubre de 2002 se detuvo el estudio. Los datos de SILCAAT hubieran sido de gran interés para conocer la respuesta al tratamiento en pacientes con niveles bajos de linfocitos CD4. Al parecer este estudio se paralizó por motivos comerciales, probablemente debido a los costes para la compañía fabricante, en contra de la opinión del comité científico, liderado por Clifford Lane. Pese a ello, en la actualidad, la compañía está intentando conseguir la licencia para comercializar el producto, con los datos disponibles hasta ahora. Para que los importantes datos de este estudio no se pierdan definitivamente, se está intentando su recuperación desde instituciones académicas.

El Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, que es el patrocinador del estudio ESPRIT, si que tiene la intención de continuar con el mismo.

De todos modos, a la vista de los datos disponibles, no hay más remedio que ser escéptico en lo que a la eficacia de IL-2 se refiere. En nuestra opinión, la utilización de este medicamento únicamente está justificada en pacientes muy seleccionados, que presentan recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 100 por mm^3 , pese a tener la carga viral bien controlada con TARGA durante un largo periodo.

Hidroxiurea

Hidroxiurea (Hydrea[®]) es un quimioterápico que viene utilizándose desde hace muchos años, y que en la actualidad todavía se usa en hematología, especialmente en la leucemia mielógena crónica. Su toxicidad es relativamente escasa. Inhibe la síntesis de ADN, al interferir con la acción de la enzima ribonucleótido-reductasa en la formación de desoxinucleótido-trifosfato. En 1994 se demostró que posee un efecto sinérgico con ddI para inhibir la replicación del VIH. Un estudio aleatorizado y doble ciego realizado en Suiza llamó mucho la atención en 1998 (Rutschmann et al. 1998); 144 pacientes fueron tratado con hidroxiurea o placebo, además de d4T y ddI. Tras 12 semanas, el 54 % de los pacientes del grupo de la hidroxiurea presentaba una carga viral inferior a 200 copias/ml, comparado con el 28 % de los pacientes del grupo placebo. Sin embargo, en los pacientes del grupo de la hidroxiurea el recuento de linfocitos CD4 ascendió en 28 células por mm^3 , mientras que en el grupo placebo ascendió 107 células por mm^3 . Todavía se habló más de hidroxiurea cuando se describió a un paciente que había sido tratado con hidroxiurea, indinavir y ddI durante la infección aguda por el VIH, había suspendido el tratamiento tras unos meses y a partir de entonces seguía con la carga viral indetectable en el plasma (Liszewicz et al. 1999). No estaba claro si ese efecto era debido a la hidroxiurea o no, pero otros estudios pequeños realizados en Estados Unidos y Argentina, la mayoría de ellos con combinaciones de medicamentos que incluían ddI, parecían confirmar ese mismo resultado (Hellinger et al. 2000, Lori et al. 1999, Rodríguez et al. 2000).

A raíz de todos esos datos, algunos clínicos añadieron hidroxiurea al TARGA, incluso en niños. También se planteó el tratamiento con este fármaco como una opción más asequible que el resto de antirretrovirales para países del Tercer Mundo.

Sin embargo, todas estas expectativas pronto se desvanecieron. A principios del año 2000 se comunicaron resultados que ponían de manifiesto una prevalencia de polineuropatía de casi el 30 % en pacientes que tomaban hidroxiurea junto con ddI y d4T (Moore et al. 2000). En el estudio ACTG 5025 (Havlik et al. 2001), hidroxiurea era evaluada como tratamiento estabilizador para mantener la carga viral negativa en pacientes que habían respondido bien al TARGA. Tres pacientes del grupo que tomaban hidroxiurea (junto con ddI, d4T e indinavir) fallecieron de pancreatitis. También hubo más fracasos terapéuticos en el grupo de hidroxiurea, probablemente debidos a la toxicidad más que a la falta de eficacia. Estos resultados claramente influyeron para apartar a hidroxiurea del tratamiento convencional de la infección por el VIH. El riesgo de pancreatitis por ddI parece ser unas cuatro veces mayor de lo habitual cuando se combina con hidroxiurea (Moore et al. 2001). Otros estudios aleatorizados también pusieron de manifiesto que hidroxiurea era ineficaz en el tratamiento de infección aguda por el VIH, no confirmándose la buena respuesta observada en el paciente descrito previamente por Lisiewicz et al. (Zala et al. 2002).

En octubre de 1999, BMS recibió una amonestación de la Food and Drugs Administration (FDA) de Estados Unidos por haber promocionado el empleo de hidroxiurea en la infección por el VIH sin suficiente fundamento científico (<http://hiv.net/link.php?id=164>).

Interferón

El efecto antirretroviral de interferón se conoce desde hace años (Milvan 1996). A la dosis de 3 millones de unidades internacionales al día por vía subcutánea produce una reducción de la carga viral de 0,5 a 1 log₁₀ (Haas et al. 2000). Dosis más altas parecen producir incluso mejores resultados (Hatzakis et al. 2001). Inicialmente el efecto antiviral de interferón no se evaluó con detalle porque el producto debía administrarse por vía subcutánea y además tenía bastantes efectos secundarios. Sin embargo algunos resultados recientes sugieren que este medicamento puede tener alguna utilidad como terapia de rescate. En la actualidad está disponible el interferón pegilado, que se administra una sola vez a la semana y que parece más eficaz que el interferón convencional, a la vista de los resultados que se han obtenido en el tratamiento de la hepatitis C. Schering-Plough está intentando obtener la licencia para el empleo de este producto en la infección por el VIH. De todos modos, como en el caso de la IL-2, la comercialización de interferón parece problemática. Un ambicioso estudio multinacional con pacientes politratados con antirretrovirales fue abortado en octubre de 2002 por el insuficiente número de pacientes reclutados.

Otras inmunoterapias

Remune[®] es el prototipo de las vacunas terapéuticas. Se desarrolló a partir de virus desprovistos de su envoltura, la proteína gp120, y fue diseñada por un

equipo encabezado por Jonas Salk. Aunque posee poder inmunogénico, no parece reportar beneficio clínico alguno, por ejemplo alargando la vida o retrasando la progresión de la enfermedad por el VIH. Un amplio ensayo clínico con este producto fue interrumpido prematuramente en mayo de 1999 al comprobarse que no producía beneficio alguno en los pacientes. En el mismo participaban más de 2500 sujetos de diversos países, y se evaluaba la respuesta al añadir Remune[®] al TARGA. El seguimiento duró una media de 89 semanas. Al analizar los resultados no se observó beneficio clínico, ni aumento del recuento de linfocitos CD4, ni respuesta en la carga viral (Kahn et al. 2000). Aunque existen algunos resultados favorables con este producto, procedentes la mayoría de Tailandia, puede decirse que Remune[®] en la actualidad es ya un producto obsoleto.

El factor estimulante de colonias de granulocitos (**G-CSF**) filgrastim y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (**GM-CSF**) sargramostim se han usado con cierta frecuencia en pacientes con infección por el VIH. G-CSF es eficaz para disminuir las infecciones bacterianas en pacientes con enfermedad por el VIH y neutropenia (Kuritzkes et al. 1998). G-CSF también mejora la supervivencia de los pacientes con retinitis por citomegalovirus, aunque el mecanismo no está claro (Davidson 2002). Este producto no parece influir sobre la carga viral del VIH. GM-CSF produjo un ligero efecto sobre la carga viral en dos estudios aleatorizados y doble ciego (Skowron et al. 1999, Brites et al. 2000). Por ahora, el tratamiento con estos dos productos únicamente puede recomendarse dentro de ensayos clínicos controlados. No se sabe si producen algún beneficio clínico o no.

Ciclosporina A (Sandimmun[®]) es un inmunomodulador que se emplea principalmente en la profilaxis del rechazo a los trasplantes alogénicos de órganos. Como la activación del sistema inmune puede incrementar la replicación del VIH, teóricamente la supresión del sistema inmune podría reducir la replicación del virus. Esta acción podría llevarla a cabo ciclosporina A. Entre 1997 y 1999, 28 pacientes con infección por el VIH recibieron ciclosporina A a la dosis de 4 mg/Kg. de peso o placebo, diariamente durante 12 semanas, con o sin tratamiento antirretroviral, en concreto, con dos ITIAN (Calabrese et al. 2002). Los resultados fueron los siguientes: ciclosporina A no tuvo efecto alguno en el recuento de linfocitos CD4 o linfocitos CD8, y tampoco influyó en la expresión de marcadores de la activación, como el CD38. La ciclosporina A por tanto probablemente no tiene valor en el tratamiento de la infección crónica por el VIH. Para saber si puede tener alguna eficacia en la infección aguda por el VIH, serían necesarios más estudios. El uso combinado de inmunosupresores, como ciclosporina A, e inmunoestimulantes, como IL-2,, tampoco parece muy razonable con los datos disponibles hasta ahora.

Micofenolato (Cellcept[®]) se usa generalmente en la profilaxis del rechazo agudo del trasplante alógeno de riñón, corazón o hígado, así como en algunas enfermedades autoinmunes. Actúa inhibiendo la inosín monofosfato (IMP) deshidrogenasa. De ese modo impide la proliferación de linfocitos, por lo que al existir menos células diana para el VIH, su replicación teóricamente se atenuaría. Resultados preliminares basados en cohortes de pequeño tamaño parecen demostrar que en algunos pacientes tiene cierto efecto sobre la carga

viral (Margolis et al. 2002, Press et al. 2002). No se sabe si estos resultados se confirmarán en ensayos clínicos aleatorizados.

Los derivados del **cannabis** también se han ensayado en el tratamiento de la infección por el VIH, pero se cree que no poseen eficacia alguna. En un estudio bien diseñado se compararon la marihuana fumada, el derivado del cannabis dronabinol (Marinol[®]) y un placebo, en pacientes que estaban tomando también TARGA. A las tres semanas de seguimiento no se observó ningún efecto sobre las subpoblaciones linfocitarias ni sobre la función linfocitaria (Bredt et al. 2002).

La interleucina-12 (IL-12) estimula a los linfocitos T y a las células “natural killer” para producir una respuesta inmune del tipo Th1. En un estudio aleatorizado en fase 1 se administró IL-12 humana recombinante a la dosis de 100 ng/Kg. dos veces por semanas. El producto fue bien tolerado, pero no tuvo efecto alguno sobre las subpoblaciones linfocitarias, sobre la respuesta inmune antígeno-específica o sobre la carga viral del VIH (Jacobson et al. 2002). No se sabe qué puede ocurrir en el futuro con esta citocina. Algo similar ocurre con **interleucina-10** (Angel et al. 2000).

Tercera parte: Fundamentos y objetivos del tratamiento

Introducción

Al realizar los controles rutinarios a cada paciente es necesario comprobar con atención los resultados de los análisis generales, recuento de linfocitos CD4, carga viral, e incluso a veces la determinación de resistencias genotípicas y fenotípicas, y los niveles plasmáticos de los fármacos. Sin embargo, nunca debe perderse de perspectiva el principal objetivo del tratamiento, que no es ni más ni menos que “prologar la vida del paciente, y proporcionarle la mejor calidad de vida posible”.

Ello implica que deben prevenirse no sólo las infecciones y neoplasias oportunistas, sino también los efectos secundarios de los medicamentos. Lo ideal es que el tratamiento antirretroviral no interfiera con la rutina diaria de los pacientes. No debe olvidarse que el estado del paciente es al menos tan importante como el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral. Incluso algunos sujetos, al acudir a la consulta, están más preocupados por su recuento de linfocitos CD4 que por su auténtico estado, lo cual es claramente un contrasentido, que conviene hacer ver a los pacientes.

Éxito y fracaso del tratamiento

El éxito o el fracaso del tratamiento puede evaluarse con tres criterios diferentes: virológico, inmunológico o clínico. De los tres, el virológico

(descenso o ascenso de la carga viral) es el criterio que aporta información más rápidamente. La respuesta inmunológica (aumento o descenso del recuento de linfocitos CD4) es algo más tardía pero también es de gran utilidad para evaluar la eficacia del tratamiento. Finalmente puede observarse también la respuesta clínica. El fracaso clínico suele ser muy posterior al virológico y al inmunológico. Es decir, primero se alteran los análisis y después se ponen enfermos los pacientes. Sin embargo, el éxito terapéutico suele notarse mucho más pronto que el fracaso, ya que una buena parte de pacientes no tratados presentan síntomas constitucionales que mejoran rápidamente con el TARGA. Como reflejo de ello, en la Cohorte Suiza, tras solamente tres meses de TARGA, la incidencia de infecciones oportunistas se redujo del 15,1 a 7,7 por 100 pacientes-años (Ledgergerber et al. 1999). Para predecir el éxito del tratamiento, en concreto respecto a la incidencia de enfermedades oportunistas definitorias de sida, la respuesta inmunológica es probablemente tan fiable como la respuesta virológica (Grabar et al. 2000, Piketty et al. 2001).

Éxito y fracaso virológico

Habitualmente se entiende por éxito terapéutico virológico la consecución de un nivel de carga viral indetectable. El límite de detección depende de la técnica utilizada, pero suele ser de 50 o incluso de 20 copias/ml. En general, cuanto más rápida y completa es la respuesta de la carga viral, mejor es el pronóstico a largo plazo (Kempf et al. 1998, Powderly et al. 1999, Raboud et al. 1998). En el ensayo clínico INCAS, el riesgo relativo de fracaso terapéutico, definido como un aumento de la carga viral por encima de 5.000 copias/ml, era 20 veces menor en los pacientes que habían alcanzado una carga viral inferior a 20 copias/ml que en los que nunca habían logrado una carga viral inferior a 400 copias/ml (Raboud et al. 1998).

Con el TARGA la carga viral desciende en dos fases (véase también la Décima parte de este capítulo "Control del tratamiento"); en la primera, que dura unas pocas semanas, se produce un descenso muy rápido, y a continuación en una segunda fase que dura bastantes semanas, se produce un descenso mucho más lento. Generalmente la carga viral se hace indetectable a los 3 o 4 meses; aunque en pacientes con cargas virales basales muy altas, puede no alcanzarse la carga viral indetectable hasta los 4 o 5 meses. Una carga viral detectable tras 6 meses de tratamiento habitualmente se considera un fracaso terapéutico. La reaparición de la carga viral detectable en dos controles seguidos también se considera fracaso terapéutico. En ambas circunstancias debe intentarse encontrar un motivo para dicho fracaso, como por ejemplo falta de adherencia, o bien modificarse el tratamiento para intentar negativizar la carga viral.

El límite de 50 o de 20 copias/ml es arbitrario. Simplemente se basa en los distintos tipos de análisis existentes para medir la carga viral. No se sabe si, por ejemplo, una carga viral de 60 copias/ml supone un pronóstico peor que una de 30 copias/ml. A estos niveles tan bajos de carga viral también pueden ocurrir imprecisiones relacionadas con la metodología de la técnica analítica, lo cual debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Por otra parte, un único rebrote de la carga viral hasta valores inferiores a 1000 copias/ml, generalmente es irrelevante (véase más abajo).

Una carga viral por debajo del límite de detección de 50 copias/ml significa justamente eso, ni más ni menos. Numerosos estudios han mostrado que la replicación y por tanto el desarrollo de resistencias pueden continuar incluso con la carga viral indetectable. Dicho de otra manera, 50 copias/ml significa que en 5 litros de sangres hay 250.000 virus. Además, es necesario tener en cuenta que en los ganglios linfáticos existe también una importante actividad replicativa de los virus, incluso mayor que la existente en la sangre. Por ello, no existe la certeza absoluta de que una carga viral muy baja suponga menor riesgo de desarrollo de resistencia a largo plazo.

A pesar de todas esas incertidumbres, también se sabe que la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH disminuyen claramente con el TARGA, aunque no se consiga negativizar la carga viral (Mezzaroma et al. 1999, Deeks et al. 2000, Grabar et al. 2000). Es importante tener esto en cuenta en pacientes para los que existen limitadas opciones terapéuticas. En tales casos, puede ser adecuado no tener en cuenta la carga viral para controlar la respuesta al tratamiento. Conviene tener en cuenta que, en pacientes con virus multiresistentes, conseguir negativizar la carga viral puede ser imposible; en tales casos, lo prioritario es estabilizar el recuento de linfocitos CD4. Ello es factible en muchos casos, ya que hay bastantes pacientes que con el TARGA, incluso con una supresión incompleta de la carga viral, permanecen inmunológicamente estables durante mucho tiempo.

Los principales predictores de fracaso virológico del tratamiento son: haber tomado múltiples tratamientos antirretrovirales previamente y la falta de adherencia al tratamiento; ambas circunstancias favorecen el desarrollo de resistencias (véase la revisión: Deeks et al. 2000). No existen datos concluyentes sobre la influencia de la carga viral y el recuento de linfocitos CD4 basales en la incidencia del fracaso virológico del tratamiento; en varios estudios de cohorte se ha observado que dicha influencia no existe (Cozzi Lepri et al. 2001, Phillips et al. 2001, Le Moing et al. 2002; véase también la Cuarta parte de este capítulo "Cuándo iniciar el tratamiento").

Duración de la eficacia virológica

Se sabe muy poco sobre la duración de la eficacia del tratamiento. Después de seis o siete años utilizándose el TARGA, existe un alto porcentaje de pacientes que, tras haber conseguido controlar la carga viral inicialmente, continúan teniendo una carga viral negativa en la actualidad. En uno de los pocos ensayos clínicos existentes con un seguimiento prolongado, se incluyó a 336 pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral previamente, y que habían alcanzado una carga viral inferior a 50 copias/ml en las primeras 24 semanas de tratamiento (Phillips et al. 2001). Tras 3,3 años de seguimiento, el porcentaje de rebotes de la carga viral era del 25,3 %. Un análisis detallado de los datos puso de manifiesto que en una buena parte de los casos, la causa del rebote de la carga viral era el abandono del tratamiento. Tan solo en 14 pacientes se produjo un auténtico fracaso virológico, lo cual representa un riesgo del 5,2 %. Y lo que es más importante, el riesgo de fracaso virológico disminuye significativamente con el paso del tiempo. Por tanto, en la gran mayoría de pacientes, si no se interrumpe el tratamiento, la carga viral permanece indetectable durante muchos años.

Significado de los rebotes transitorios de la carga viral

Los rebotes o aumentos transitorios de la carga viral (conocidos como “blips” en la literatura anglosajona) suceden en el 20 al 40% de pacientes, y se sabe que coinciden con un aumento del nivel de replicación viral. Estos rebotes con frecuencia preocupan tanto a los pacientes como a los clínicos. Estrictamente hablando, si el éxito terapéutico es conseguir una carga viral indetectable, cualquier cifra superior al límite de detección obviamente significa fracaso del tratamiento. Sin embargo, cada vez existen más datos que sugieren que estos rebotes no tienen grandes consecuencias a medio plazo, y no necesariamente implican fracaso inmunológico o clínico (Havlir et al. 2001, Moore et al. 2002, Sklar et al. 2002). Ello es cierto no sólo en pacientes que han recibido un sólo tratamiento, sino también en los que han recibido múltiples tratamientos. En un análisis reciente, tras 18 meses de seguimiento, el riesgo de fracaso terapéutico en pacientes con rebotes de la carga viral era aproximadamente el doble que en pacientes sin rebotes (Greub et al. 2002). No obstante, es necesario un seguimiento más prolongado del que se dispone en la actualidad para asegurar que los pacientes con rebotes poseen un riesgo aumentado de desarrollar resistencias. A la vista de los datos de que se dispone por ahora, la aparición de rebotes de la carga viral no justifica el cambio de tratamiento. Si que deben servir sin embargo para comentar con el paciente la posible existencia de falta de adherencia al tratamiento. Otras posibles causas de rebotes de la carga viral son las infecciones virales agudas (incluso las banales) y las vacunas (por ejemplo la de la gripe) (Kolber et al. 2002).

Éxito y fracaso inmunológico

Habitualmente se entiende por éxito terapéutico inmunológico la consecución de un incremento del recuento de linfocitos CD4. Al contrario de lo que sucede con la respuesta virológica, en este caso no existe una definición más precisa. Dependiendo del estudio concreto, se ha utilizado un incremento u otro del recuento de linfocitos CD4 para considerar que se había producido respuesta terapéutica o no. Así, se han utilizado incrementos de 50, 100 o 200 células por mm^3 , o bien incrementos hasta alcanzar cifras superiores a límites como las 200 o las 500 células por mm^3 . El fracaso terapéutico generalmente se ha definido como la ausencia de incremento o el descenso del recuento de linfocitos CD4 en los pacientes que están tomando TARGA.

La respuesta del recuento de linfocitos CD4 al TARGA no es tan predecible como la de la carga viral, ya que existe una gran variabilidad de unos pacientes a otros. Igual que sucede con el descenso de la carga viral, el incremento del recuento de linfocitos CD4 ocurre en dos fases. Tras un aumento relativamente rápido en los primeros tres o cuatro meses, se producen a continuación aumentos mucho menos pronunciados. En un estudio prospectivo con unos 1.000 pacientes, en los primeros tres meses el recuento de linfocitos CD4 aumentó una mediana de 21 células por mm^3 cada mes, mientras que a partir del cuarto mes aumentó una mediana de 5 células por mm^3 cada mes (Le Moing et al. 2002). No existen datos concluyentes sobre si la cifra basal de linfocitos CD4 influye sobre la rapidez del aumento de dichas células al administrar tratamiento. No obstante, la normalización de la cifra de linfocitos

CD4, es decir, el incremento hasta niveles superiores a 500 células por mm³, parece ser menos probable y más lento en pacientes con cifras bajas basales de linfocitos CD4 (Kaufmann et al. 2002, Valdez et al. 2002). Para conseguir el éxito inmunológico con el TARGA no es absolutamente necesaria la negativización de la carga viral; en pacientes con supresión parcial de la carga viral también pueden producirse incrementos considerables del recuento de linfocitos CD4 (Kaufmann et al. 1998, Mezzaroma et al. 1999). Tampoco parece muy determinante la carga viral basal; lo que sí parece ser más importante es que la carga viral permanezca estabilizada durante bastante tiempo por debajo del nivel basal (Deeks et al. 2002).

Respuestas discordantes

Se conoce con el nombre de respuesta discordante al fracaso en la consecución de tan sólo alguno de los tres objetivos terapéuticos: clínico, inmunológico o virológico. Hay pacientes que presentan una buena respuesta virológica, sin mejoría inmunológica acompañante, de modo que continúan teniendo recuentos de linfocitos CD4 bajos a pesar de mantener una carga viral indetectable (Piketty et al. 1998, Renaud et al. 1999, Gabran et al. 2000, Piketty et al. 2001). También puede suceder justo lo contrario, es decir, que el TARGA ocasione una buena respuesta inmunológica, con un incremento considerable del recuento de linfocitos CD4, mientras que la carga viral continúa siendo detectable. En la tabla 2.3 aparece la frecuencia con que se presenta cada una de estas respuestas discordantes al tratamiento.

Tabla 2.3. Respuesta al TARGA en dos estudios de cohorte*.

Respuesta al TARGA	Piketty et al. (n = 150)	Grabar et al. (n = 2.236)
Viológica e inmunológica	60 %	48 %
Discordante: sólo inmunológica	19 %	19 %
Discordante: sólo virológica	9 %	17 %
Ausencia de respuesta	12 %	16 %

* Respuesta inmunológica: aumento del recuento de linfocitos CD4 > 100/mm³ tras 30 meses de tratamiento (Piketty et al. 2001) o > 50/mm³ tras 6 meses de tratamiento (Grabar et al. 2000). Respuesta virológica: carga viral mantenida de modo continuado al menos 1 log₁₀ por debajo de la cifra basal o < 500 copias/ml (Piketty et al. 2001) o < 1000 copias/ml (Grabar et al. 2000).

La respuesta inmunológica a menudo es moderada en comparación con la respuesta virológica, especialmente en los pacientes más mayores. Conforme avanza la edad, el sistema inmunológico es menos capaz de regenerarse, probablemente debido a la degeneración de timo (Lederman et al. 2000). Varios estudios han demostrado que la probabilidad de que no se incremente el

recuento de linfocitos CD4 aumenta con la edad y con la reducción del tamaño del timo, que puede observarse con la tomografía computarizada (Goetz et al. 2001, Marimoutou et al. 2001, Piketty et al. 2001, Teixeira et al. 2001, Viard et al. 2001).

Consideraciones prácticas sobre la carga viral y el recuento de linfocitos CD4

- La carga viral es influida directamente por el tratamiento y es el principal parámetro para evaluar la respuesta al TARGA.
- Siempre que sea posible deben realizarse los sucesivos análisis de carga viral en el mismo laboratorio, para evitar la variabilidad existente entre unos y otros en los resultados. La carga viral puede variar hasta medio logaritmo con las distintas metodologías existentes para su determinación.
- Es muy recomendable realizar una determinación de carga viral un mes después de modificar o iniciar una pauta nueva de TARGA.
- La carga viral debe ser indetectable tras 3 meses de tratamiento, o al menos tras 6 meses de tratamiento si la carga viral basal era muy alta. Si no sucede así, debe buscarse una explicación.
- Cuanto mayor es el descenso de la carga viral, mayor es la duración de la respuesta al tratamiento.
- Ante un rebrote de la carga viral, es aconsejable repetir su determinación a las 2 o 4 semanas, para poder precisar su auténtico significado. Los rebotes transitorios no son excesivamente preocupantes.
- Cuanto mayor es el paciente, más probable es que se produzca una respuesta discordante al TARGA, en el sentido de que se negativice la carga viral sin que se produzca un incremento significativo del recuento de linfocitos CD4.
- A diferencia de la carga viral, el recuento de linfocitos CD4, es decir, la respuesta inmunológica, es difícil de predecir. Sin embargo, el recuento de linfocitos CD4 es muy útil para conocer el riesgo de que aparezcan las enfermedades oportunistas definitorias del sida.
- En pacientes con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 400 o 500 células por mm^3 , los controles pueden espaciarse más que en los pacientes con recuentos inferiores. Debe tenerse en cuenta que con cifras altas de linfocitos CD4 sus valores oscilan considerablemente de unas determinaciones a otras. Los pacientes deben conocer esa circunstancia, para evitar una inadecuada interpretación de tales resultados cuando se producen.

Éxito y fracaso clínico

El éxito clínico del tratamiento depende del éxito virológico e inmunológico. Ahora bien, individualmente en cada paciente, no es fácil de predecir la respuesta clínica. En un enfermo concreto, no hay manera de saber qué habría ocurrido si no hubiera tomado tratamiento. Y por otra parte, como un paciente asintomático ya no puede encontrarse mejor, es difícil encontrar argumentos para justificar que siga tomando un tratamiento que le produce efectos

secundarios molestos, ya que, al menos a corto plazo, le empeoran su calidad de vida.

La respuesta clínica al tratamiento se evalúa casi siempre con la aparición o no de eventos clínicos, como enfermedades definitorias de sida o muerte.

También es posible utilizar como respuesta clínica favorable (éxito clínico) la desaparición de síntomas constitucionales relacionados con el VIH. Para conocer el riesgo de progresión clínica, la respuesta inmunológica es al menos tan importante como la respuesta virológica (tabla 2.4).

Tabla 2.4. Riesgo de progresión clínica, en función de la respuesta inmunológica y virológica al TARGA (entre paréntesis, intervalos de confianza del 95 %).

	Piketty et al. 2001	Grabar et al. 2000
Recuento basal de linfocitos CD4 (mediana)	73	150
	Riesgo relativo	Riesgo relativo
Respuesta virológica e inmunológica	1	1
Respuesta inmunológica sólo	6,5 (1,2-35,8)	1,6 (1,0-2,5)
Respuesta virológica sólo	9,7 (1,6-58,4)	2,0 (1,3-3,1)
Ausencia de respuesta	51,0 (11,3-229,8)	3,4 (2,3-5,0)

* Respuesta inmunológica: aumento del recuento de linfocitos CD4 $> 100/\text{mm}^3$ tras 30 meses de tratamiento (Piketty et al. 2001) o $> 50/\text{mm}^3$ tras 6 meses de tratamiento (Grabar et al. 2000). Respuesta virológica: carga viral mantenida de modo continuado al menos $1 \log_{10}$ por debajo de la cifra basal o < 500 copias/ml (Piketty et al. 2001) o < 1000 copias/ml (Grabar et al. 2000).

El grado de respuesta virológica es importante. En la cohorte suiza, solo el 6,6 % de los pacientes con una carga viral constantemente indetectable presentaron enfermedades definitorias de sida o fallecimiento en 30 meses de seguimiento. Sin embargo el 9,0 % de los pacientes con rebrote de la carga viral y el 20,1 % de pacientes que nunca consiguieron una carga viral indetectable presentaron enfermedades definitorias de sida o fallecimiento en el mismo periodo de seguimiento (Ledergerber et al. 1999). En otras cohortes también se ha puesto de manifiesto la importancia de lograr una respuesta virológica completa y mantenida con el TARGA (Salzberger et al. 1999, Thiebaud et al. 2000).

Habitualmente, el fracaso clínico se define como el desarrollo de una enfermedad oportunista definitoria de sida o bien el fallecimiento. Conviene tener presente que no todas las enfermedades son indicativas de fracaso terapéutico. Un buen ejemplo es el síndrome de reconstitución inmunológica, en el que una infección subclínica preexistente se hace manifiesta durante las primeras semanas de TARGA. Sin embargo, también debe considerarse

fracaso terapéutico el que un paciente sufra efectos secundarios intensos o fallecimiento como consecuencia de los mismos.

Resultado del tratamiento

Los médicos encargados del seguimiento de la infección por el VIH tienen a diario la ocasión de comprobar la eficacia del TARGA en sus propios pacientes (tabla 2.5). En muchas regiones, la incidencia de sida se ha reducido a menos de una decimal parte de la que existía a principios de los años 90 (Mocroft et al. 2000). En la actualidad, en los países desarrollados, casi todos los casos nuevos de sida ocurren en pacientes que no toman tratamiento, generalmente porque desconocen su infección por el VIH o porque tienen algún otro problema asociado como la drogadicción activa. La mortalidad relacionada con el VIH también ha descendido de una manera drástica (Mocroft et al. 2002) (tabla 2.6).

Tabla 2.5. Ejemplo de paciente (mujer de 41 años) que ilustra la eficacia del TARGA*

--	Tratamiento nuevo / incidencia	Linfocitos CD4	Carga viral
Febrero de 1995	AZT + ddC	23 (4 %)	No disponible
Noviembre de 1996	Desarrolla sida: toxoplasmosis cerebral, infección diseminada por <i>M. avium</i> , candidiasis esofágica	12 (1 %)	815.000
Febrero de 1995	3TC + d4T + saquinavir	35 (8 %)	500
Junio de 1997	Interrumpe el TARGA por polineuropatía periférica	--	--
Julio de 1997	AZT + 3TC + indinavir	17 (4 %)	141.000
Marzo de 1998	--	147 (22 %)	Indetectable
Marzo de 1999	AZT + 3TC + indinavir + nevirapina	558 (24 %)	100
Marzo de 2000	--	942 (31 %)	Indetectable
Marzo de 2002	--	1132 (33 %)	Indetectable

* Excelente reconstitución inmunológica, a pesar de existir inicialmente una inmunodeficiencia severa y producirse varias enfermedades definitorias de sida. Se han retirado todas las profilaxis primarias y secundarias (complejo del *Mycobacterium avium*, toxoplasmosis, *Pneumocystis carinii*).

Son pocos los datos existentes, procedentes de estudios controlados, evaluando esta mejoría del pronóstico de la infección por el VIH, y solamente hay unos pocos ensayos clínicos que evalúen la respuesta clínica propiamente dicha (Hammer et al. 1997, Cameron et al. 1998, Stellbrink et al. 2000). Los resultados obtenidos con en estos estudios son en general discretos, debido a su diseño, pero en su día sirvieron para que fueran aprobados los IP. En un ensayo clínico multicéntrico, 1.090 pacientes con enfermedad por el VIH avanzada recibieron ritonavir en su formulación líquida o placebo, además del tratamiento que habían estado tomando previamente. Tras 29 semanas de seguimiento, la probabilidad de desarrollar sida o fallecer era del 21,9 % en el grupo de ritonavir del 37,5 % (casi el doble) en el grupo placebo (Cameron et al. 1998). En el estudio SV14604, el más amplio de todos lo existentes de estas características, con 3.485 pacientes, la frecuencia de sida o de fallecimiento se reducía aproximadamente el 50 % con AZT + ddC + saquinavir gel duro, comparado con el tratamiento con sólo dos fármacos (Stellbrink et al. 2000). Debido a la eficacia del TARGA, el número de eventos clínicos que ocurren es escaso. Por ello, es difícil demostrar diferencias en la eficacia clínica entre distintos tipos de TARGA, y para ello se precisarían estudios muy amplios y muy prolongados. Por ello será difícil que se realicen estudios de esas características en el futuro (Raffi et al. 2001).

Un estudio multicéntrico de esa clase, el SILCAAT, fue paralizado en octubre de 2002 tras la inclusión de alrededor de 2.000 pacientes con menos de 300 linfocitos CD4 por mm³, debido a la escasa incidencia de eventos clínicos, que lógicamente impedía la detección de posibles diferencias en la eficacia del tratamiento.

El TARGA es útil tanto para prevenir el desarrollo de infecciones y neoplasias oportunistas, como para mejorar el curso clínico de las mismas. Enfermedades como la criptococosis, la leucoencefalopatía multifocal progresiva o el sarcoma de Kaposi pueden mejorar, e incluso curarse, simplemente con el TARGA y sin tratamiento específico alguno para las mismas. Las profilaxis para *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, complejo del *Mycobacterium avium* y citomegalovirus pueden retirarse sin riesgo, una vez reconstituida en parte la inmunidad.

Tabla 2.6. Descenso de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH en grandes cohortes.

Referencia	País	Número de pacientes	Tipo de pacientes	Año del estudio	Mortalidad (por 100 pacientes-años)	Morbilidad (por 100 pacientes-años)
Palella 1998	EE.UU.	1255	< 100 linfocitos CD4 por mm ³	1/94-6/97	29,4 a 8,8	21,9 a 3,7*
Ledergerber 1999	Suiza	2410	6 meses antes a 3 meses después de iniciar TARGA	9/95-12/97	No disponible	15,1 a 7,7
Mocroft 2000	Europa	7331	Todos	94-98	No disponible	30,7 a 2,5
Mocroft 2002	Europa	8556	Todos	94-01	15,6 a 2,7	No disponible

* complejo del *Mycobacterium avium*, *Pneumocystis carinii*, citomegalovirus.

Erradicación

Con los tratamientos disponibles en la actualidad, el objetivo de erradicar el VIH, es decir, de la curación definitiva, no es factible. Aunque hacia 1997, con la aparición del TARGA, muchos pensaron que la erradicación sería posible, en la actualidad la mayoría de expertos no creen en esa posibilidad. Uno de los principales determinantes de la persistencia del VIH radica en su presencia en el pool de linfocitos CD4 con infección latente, que probablemente constituyen un reservorio que dura toda la vida del paciente. La semivida de este reservorio es de 44 meses, por lo que, según algunas estimaciones, manteniendo la carga viral negativa, la erradicación del virus no tendría lugar antes de 60 a 73 años (Finzi et al. 1999). Por otra parte, también se ha comprobado que incluso después de varios años de supresión viral eficaz, con cargas virales por debajo de límites de detección de 20 a 50 copias/ml, todavía tiene lugar la transcripción viral en las células (Dornadula et al. 1999, Furtado et al. 1999, Zhang et al. 1999, Sharkey et al. 2000). Esto no sólo ocurre en las células sanguíneas, sino también en los ganglios linfáticos y en el esperma (Lafeuillade et al. 2001, Nunnari et al. 2002). Se ha intentado eliminar estos reservorios con diferentes estrategias, como la utilización de hidroxiurea, interleucina y otras citocinas, pero todos los intentos han resultado fallidos (Kulkosky et al. 2002, Pomerantz et al. 2002). En la Conferencia Mundial del Sida de Barcelona, Bob Siliciano dibujó un sombrío panorama en este asunto (Siliciano 2002): su

conclusión era que la erradicación no es posible con los fármacos existentes en la actualidad. Los reservorios no pueden eliminarse. Las células con infección latente difieren de las células no infectadas solamente en mínimos detalles, por lo que resulta muy difícil diseñar tácticas que eliminen selectivamente las células infectadas. En definitiva, la eliminación de los reservorios de células infectadas o la eliminación completa de las células-memoria infectadas es irrealizable, posee demasiados efectos secundarios o es excesivamente peligrosa. Presumiblemente, este tema seguirá vigente en el futuro.

Reducción de costes, prevención y adherencia

Además de los objetivos virológico, inmunológico y clínico que hemos comentado hasta ahora, existen otros aspectos relacionados con el tratamiento que son también importantes y que por consiguiente deben tenerse bien en cuenta. Se trata del control del gasto farmacéutico, la prevención de la transmisión del VIH y la adherencia al tratamiento antirretroviral. Los tres constituyen auténticos desafíos para cualquier clínico encargado del control de la infección por el VIH.

Reducción de costes

El TARGA es realmente caro. Cada uno de los fármacos cuesta entre 150 y 1.000 euros al mes, dependiendo del producto concreto y del país. Incluso dentro de un mismo grupo de medicamentos, a veces hay grandes diferencias entre unos y otros. En algunos países, Crixivan[®] es relativamente barato, y cuesta la mitad que Agenerase[®], ambos IP. Un tratamiento consistente en Trizivir[®] más Kaletra[®] cuesta un total de al menos 2.000 euros al mes. A la vista de todo ello, es importante que los clínicos estén informados sobre los costes de los medicamentos y la política de precios de las compañías farmacéuticas. En cualquier caso, a pesar del precio, el beneficio del TARGA es incuestionable. Estimaciones realistas indican que el coste de un año con calidad de vida en un paciente con infección por el VIH que requiere tratamiento tiene un coste de 13.000 a 23.000 euros (Freedberg et al. 2001). En realidad, comparado con el tratamiento de otras enfermedades crónicas, no resulta tan caro. Debe tenerse en cuenta también que el TARGA evita gastos para el tratamiento de las enfermedades oportunistas y hospitalizaciones. En un estudio, comparando datos de los años 1997 y 2001, se llegó a la conclusión de que el gasto por paciente era respectivamente de 35.865 y 24.482 euros. Es decir, en realidad el gasto es menor con el TARGA (Stoll et al. 2002). Además, muchos pacientes que reciben TARGA pueden reincorporarse a sus actividades laborales, lo cual repercute en una reducción global del gasto que ocasionan (Sendi et al. 1999).

Puesto que el TARGA es caro, cuando se prescribe un tratamiento distinto, por ejemplo para simplificarlo o para evitar efectos secundarios a largo plazo, el paciente debe consumir primero el tratamiento que le quede, para evitar que se pierda. Otra opción es que devuelva los envases que no haya utilizado, para que puedan ser utilizados por otros pacientes. Esto es muy fácil de comprender para los pacientes que viven en países en los que tienen que costearse, al

menos en parte, el tratamiento. Pero también los pacientes que reciben gratuitamente el TARGA deben ser informados de su precio, no para causarles sentimientos de culpabilidad o para justificar con ello las posibles deficiencias del sistema de salud, sino para que sean plenamente conscientes de su valor. En general, para evitar el desaprovechamiento del tratamiento, se recomienda administrar pocos envases a los pacientes cuando se les prescribe un tratamiento nuevo, ya que es posible que no lo toleren bien, no lo tomen y se pierda. Tampoco parece muy recomendable proporcionar tratamiento para más de tres o cuatro meses en cada ocasión.

Prevención de la transmisión del VIH

Cuanto más baja es la carga viral en un paciente, menor es la posibilidad de que transmita la infección por el VIH a otras personas. En un estudio prospectivo realizado en Uganda con 415 parejas discordantes en cuanto a la infección por el VIH, se comprobó que en 30 meses de seguimiento se produjeron 90 nuevas infecciones, pero ninguna de ellas ocurrió en parejas cuyo miembro infectado poseía una carga viral inferior a 1500 copias/ml. Además, se comprobó que el riesgo de infección se multiplicaba por un factor de 2,45 con cada incremento de un logaritmo en la carga viral (Quinn et al. 2000). En un estudio realizado en Tailandia con 493 parejas discordantes, ese factor multiplicador era de 1,81, y no se documentó ninguna transmisión de infección con cargas virales inferiores a 1.094 copias/ml (Tovanabutra 2002). Por tanto, el TARGA sirve también en buena medida para prevenir la transmisión del VIH (Hosseinipur et al. 2002).

A pesar de ello, incluso los pacientes con carga viral controlada deben continuar poniendo en práctica las precauciones convencionales para prevenir el contagio del VIH a otras personas. Está comprobado que la reducción continuada de la carga viral en el plasma se correlaciona con la reducción de la concentración de virus en el semen (Liuzzi et al. 1999), y probablemente también en los fluidos vaginales o los de la mucosa anal y rectal. Sin embargo el riesgo preciso de transmisión es difícil de determinar, y en absoluto existen garantías de que un paciente con la carga viral negativa no transmita la infección (Lampinen et al. 2000, Cu-Uvin et al. 2000) (véase también la Décima parte de este capítulo, "Control del tratamiento").

Al parecer, en los últimos años, la eficacia del TARGA y su posible efecto preventivo sobre la transmisión del VIH han hecho que haya disminuido el temor al contagio por el VIH, lo cual se ha traducido en un seguimiento menos estricto de las recomendaciones convencionales para evitar el contagio por el virus. Según algunos cálculos, un aumento de tan sólo el 10 % de las conductas de riesgo podría contrarrestar todo el efecto beneficioso del TARGA (Blower et al. 2001, Law et al. 2001). En la cohorte francesa PRIMO, los contactos de riesgo de los pacientes aumentaron del 5 % al 21 % entre 1998 y 2001 (Desquilbet et al. 2002). Además, en los últimos años también se han descrito pequeños brotes de sífilis en pacientes con infección por el VIH, en diversas ciudades grandes de Estados Unidos y de Europa. También resulta preocupante el reciente aumento de casos de transmisión de virus multirresistentes. Otro dato significativo es el descenso de la venta de

preservativos en Alemania en el año 2001, en un 4,4 %, rompiéndose la tendencia que venía observándose nada menos que desde 1988.

Adherencia al tratamiento antirretroviral

La adherencia es el talón de Aquiles del tratamiento antirretroviral. La falta de adherencia es la principal causa de fracaso terapéutico. Además, la existencia de insuficientes niveles plasmáticos de fármacos como consecuencia de la falta de adherencia hace que la carga viral no sea negativa y sea más probable la aparición de resistencias.

El empleo del término adherencia se generalizó a partir de mediados de los años 90, y el mismo lleva consigo una cierta corresponsabilidad del paciente y del médico respecto a la prescripción y seguimiento del tratamiento.

Anteriormente, en la literatura anglosajona, para referirse a un concepto similar, se utilizaba el término “compliance” que equivale a términos castellanos como “cumplimiento” o “cumplimentación”. Estos términos parecen menos adecuados, porque parecen implicar únicamente a los pacientes en su tratamiento.

En el concepto de adherencia se incluyen todos los factores que influyen en el adecuado seguimiento del tratamiento, e incluye una plena aceptación del mismo por parte del paciente. Independientemente de la terminología, existen algunos datos realmente importantes, como por ejemplo:

- Si deja de tomarse el 5 % del tratamiento, su eficacia claramente disminuye.
- Los clínicos generalmente sobreestiman la adherencia de sus pacientes al tratamiento.

El problema de la falta de adherencia afecta a muchos pacientes, y no sólo a aquellos con adicción a las drogas o al alcohol, o a los que experimentan efectos secundarios de los fármacos. Algunos estudios han demostrado que la falta de adherencia es especialmente prevalente en pacientes con depresión y en los que pertenecen a grupos de edades más jóvenes (Murri et al. 2001, Frank 2002). Por el contrario, la experiencia del médico, la confianza del paciente en la eficacia del TARGA y el apoyo social favorecen la adherencia. Mientras que la raza, el sexo y el estadio de la infección por el VIH no parecen influir mucho en el grado de adherencia. Otros factores, como la percepción del propio paciente de su estado de salud o enfermedad, la mayor o menor aceptación de los procedimientos y recursos de la medicina moderna y el temor a los efectos secundarios, también pueden influir en la adherencia. En cualquier caso, la adherencia es difícil de prever en cada paciente concreto (Lerner et al. 1998).

En los últimos años, numerosos resultados han demostrado la importancia de tomar el tratamiento correctamente. En un estudio realizado con 99 pacientes, en los que se evaluó la adherencia con procedimientos electrónicos, las tasas de fracaso terapéutico fueron las siguientes: 22 % en los pacientes que tomaron al menos el 95 % de las dosis, 61 % en los que tomaron el 80 al 94 % de las dosis y 80 % en los que tomaron menos del 80 % de las dosis. En el mismo estudio, la opinión del médico respecto a la adherencia era errónea en el 41 % de pacientes. Mientras que las enfermeras parecían más capaces de evaluar la adherencia, ya que su opinión sobre la misma era errónea sólo en el

30 % de pacientes (Paterson et al. 2000). La trascendencia de la adherencia es también avalada por estudios realizados con tratamiento directamente observado. En uno de estos estudios, realizado en instituciones penitenciarias de Florida, se observó que el 100 % de pacientes conseguían una carga viral inferior a 400 copias/ml tras 48 semanas de seguimiento, comparado con el 81 % de pacientes de un grupo control de la población general (Fischl et al. 2001). La falta de adherencia no sólo provoca fracaso virológico, sino que también tiene consecuencias negativas sobre la respuesta inmunológica al tratamiento. En el análisis conjunto de dos estudios prospectivos se observó que los pacientes con adherencias del 100 %, 80-99 % y 0-79 %, tras un año de seguimiento, experimentaron reducciones de la carga viral de 2,77, 2,33 y 0.67 \log_{10} respectivamente, y al mismo tiempo aumentos del recuento de linfocitos CD4 de 179, 159 y 53 células por mm^3 , respectivamente (Mannheimer 2002). Y lo que es más significativo, la falta de adherencia no sólo afecta a la carga viral y al recuento de linfocitos CD4, sino que también tiene consecuencias desde el punto de vista clínico. En un estudio realizado en España, los pacientes con una adherencia del 10 % o menor mostraron un riesgo de mortalidad cuatro veces superior a la del resto de pacientes (García 2002). En otros estudios se han obtenido datos similares (Maher et al. 1999, Hogg et al. 2000). Los ingresos hospitalarios también son menos frecuentes en los pacientes con mejor adherencia (Paterson et al. 2000). Además, probablemente, el riesgo de transmitir virus resistentes al tratamiento es mayor en los pacientes no adherentes que en el resto.

Es muy importante explicar a los pacientes los mecanismos básicos por los que se produce la resistencia a los antirretrovirales. Conviene hacerles comprender que las resistencias, una vez aparecen, permanecen indefinidamente. Esta es una peculiaridad de la infección por el VIH, que la diferencia de otras enfermedades crónicas. Por ejemplo, en la diabetes o la hipertensión, olvidar alguna dosis del tratamiento no tiene grandes consecuencias. Sin embargo, en la infección por el VIH es diferente, ya que incluso cortos periodos de abandono del tratamiento pueden tener consecuencias negativas irreversibles. Es fundamental que los pacientes sean conscientes de esta circunstancia. Los grupos de discusión sobre el tratamiento antirretroviral que proporcionan algunas organizaciones pueden ser útiles para reforzar estos conceptos entre los pacientes.

Los casos de falta de adherencia persistente

A pesar de todos los esfuerzos de los clínicos, algunos pacientes siguen mostrando una adherencia muy pobre. En estos casos el médico no tiene que asumir el problema de la falta de adherencia como algo personal, ni ofenderse por la actitud del paciente. Los puntos de vista del enfermo, por más peculiares que parezcan, siempre deben respetarse y aceptarse, para mantener en cualquier caso una correcta relación médico-paciente. Con estos sujetos poco adherentes, las actitudes rígidas generalmente no son útiles, y emplear cualquier forma de presión sobre ellos suele ser contraproducente.

Doce recomendaciones para mejorar la adherencia

- Cada paciente debe recibir su plan de tratamiento por escrito y con letra legible. Antes de acabar la visita, el paciente debe leer y comprender bien dicho plan. Además, a cada paciente se le facilitará un número de teléfono al que pueda llamar para aclarar sus dudas.
- El plan terapéutico debe ser consensuado por el paciente y el clínico. El médico informará detalladamente al paciente sobre las características del tratamiento, y el paciente podrá preguntar todas las dudas que tenga acerca del mismo.
- El paciente deberá tener la impresión de que no se le ha prescrito un tratamiento al azar, sino que se le ha diseñado a propósito para él, teniendo en cuenta sus intereses.
- Explicar las características de un tratamiento nuevo lleva tiempo, y nunca debe prescribirse tal tratamiento de un modo apresurado, sin dar opción al paciente para que pregunte sus dudas.
- Se explicarán al paciente las razones por las que la adherencia es fundamental. Este tema debe abordarse en cada visita, y no solamente al iniciar o cambiar el tratamiento.
- También se comentarán al paciente los posibles efectos secundarios más relevantes, y qué es lo que hay que hacer en el caso de que ocurran.
- Siempre se ofrecerán al paciente los grupos de apoyo existentes, por si necesita utilizarlos.
- Es importante ofrecerle al paciente la posibilidad de volver a la consulta si tiene algún problema o alguna duda con el tratamiento. Siempre es mejor resolver las dificultades conjuntamente, entre el médico y el paciente.
- El paciente debe saber que el tratamiento lo debe tomar completo para que sea eficaz.
- El número de envases proporcionado a cada paciente se registrará adecuadamente, lo cual puede ser de ayuda para evaluar la adherencia. Las irregularidades sobre la utilización de los medicamentos se comentarán detalladamente para tratar de resolver los posibles problemas causantes.
- El paciente deberá estar informado sobre la respuesta de la carga viral y el recuento de linfocitos CD4, especialmente en los primeros controles después de iniciar o cambiar el tratamiento.
- Los pacientes que presenten depresión deberán recibir tratamiento para la misma.

No está claro si a los sujetos con mala adherencia se les debe prescribir tratamiento antirretroviral o no. Por una parte, hay pacientes que se benefician incluso de dosis subóptimas de tratamiento. Pero por otra los antirretrovirales son caros, y además su utilización de modo irregular puede favorecer el desarrollo de resistencias. En lugares con recursos limitados es especialmente importante ser rigurosos a la hora de prescribir estos fármacos. También se vigilará el posible uso fraudulento de los antirretrovirales, por ejemplo para obtener a cambio de los mismos otros productos o incluso dinero. Cuando haya

dudas sobre la adherencia o el adecuado empleo de los medicamentos, la determinación de niveles plasmáticos de los mismos puede ser de gran ayuda.

Casos especiales

Especialmente preocupante es el caso de los pacientes que, por principio, se niegan a tomar cualquier tipo de tratamiento antirretroviral. Muchas veces resulta absolutamente decepcionante comprobar cómo este tipo de enfermos se va deteriorando. Siempre que sea posible, se informará detalladamente a esta clase de pacientes, a ser posible incluso con documentación escrita. He aquí uno de esos ejemplos:

Un paciente de 40 años de edad acude a la consulta por presentar una infección por el VIH de muchos años de evolución, para la que nunca ha recibido tratamiento. Presenta un recuento de linfocitos CD4 de 30 células por mm³, y toxoplasmosis cerebral, que se resuelve tras 4 semanas de tratamiento (aunque persisten algunas lesiones en la última resonancia magnética de control). El día del alta, el paciente se encuentra con buen estado y perfectamente consciente y orientado. A pesar de todas las recomendaciones que se le hacen, el enfermo se niega a tomar TARGA. Algún médico le había recomendado tiempo atrás que no tomara ningún tratamiento para el VIH ("el AZT puede matarte; y los otros medicamentos que hay no son mucho mejores"). El paciente pone también objeciones para tomar antibióticos convencionales, y decide no tomar profilaxis secundaria para toxoplasmosis. Por si todo eso era poco, comienza con diarrea (posible criptosporidiasis), problemas muco-cutáneos (candidiasis oral y dermatitis seborreica) y pérdida importante de peso (posible infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium*). A pesar de que son muchos problemas clínicos, el paciente podría recuperarse de todos ellos. Sin embargo rechaza cualquier tratamiento.

En casos así, no está de más solicitar a los enfermos que firmen un documento en el que conste que han sido informados y rechazan el tratamiento. Cada paciente, siempre que sea plenamente consciente, puede decidir por él mismo lo que quiera hacer, pero deberá estar suficientemente informado de las posibles consecuencias de su decisión. En cualquier caso, siempre hay que dejar la puerta abierta a que en un futuro el sujeto reconsidere su decisión y acepte finalmente el tratamiento. En el enfermo que acabamos de describir, sería verosímil que ocurriera eso con motivo de una recidiva de la toxoplasmosis cerebral.

Cuarta parte: Cuándo iniciar el tratamiento

Introducción

"La cuestión más importante sobre el tratamiento de la infección por el VIH es cuándo iniciarlo" (A. Fauci)

La indicación del tratamiento antirretroviral se basa en la evaluación clínica, el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral del VIH. Estos tres importantes factores determinan si el tratamiento debe iniciarse o puede diferirse. A primera vista parece sencillo: cuanto más bajo es el recuento de linfocitos CD4 y más alta es la carga viral, mayor es el riesgo de sida (Mellors et al. 1997, Lyles et al. 2000), y más urgente es la indicación del tratamiento.

Sin embargo, el mejor momento para iniciar el tratamiento es motivo de controversia. El riesgo de desarrollo de sida debe sopesarse con el riesgo padecer efectos secundarios y con la posibilidad de que se desarrollen resistencias a los fármacos. En 1996 imperaba el criterio de “golpear fuerte y pronto”, según el cual se recomendaba iniciar el tratamiento en las fases iniciales de la infección. Sin embargo, con el paso del tiempo, muchos expertos se han vuelto escépticos: la existencia de significativos efectos secundarios de los fármacos y la imposibilidad de erradicar el VIH con los tratamientos disponibles han hecho que la recomendación de iniciar el tratamiento se vaya retrasando paulatinamente hacia fases más avanzadas de la infección (tabla 2.7) (US: Yeni et al. 2002, British guidelines: BHIVA 2001).

Tabla 2.7. Resumen de las directrices británicas sobre el inicio del tratamiento antirretroviral*.

Clínica	Situación virológica e inmunológica	Recomendación
Infección aguda por el VIH	--	Considerar el tratamiento, pero lo más pronto posible, iniciarlo en los primeros 6 meses tras el contagio, y si es posible dentro de ensayos clínicos
Infección por el VIH establecida y asintomática	Linfocitos CD4 > 350 por mm ³ , y cualquier carga viral	No tratar
Infección por el VIH establecida y asintomática	Linfocitos CD4 200-350 por mm ³	Iniciar el tratamiento o no, teniendo en cuenta la velocidad de reducción del recuento de linfocitos CD4, la carga viral, los síntomas y el deseo del paciente
Infección por el VIH establecida y asintomática	Linfocitos CD4 < 200 por mm ³ , y cualquier carga viral	Tratar
Sida u otras enfermedades relacionadas con el VIH	--	Tratar

Debe tenerse en cuenta que las directrices elaboradas por los expertos son únicamente referencias genéricas, que no siempre es obligatorio seguir. El TARGA debe prescribirse de modo individualizado, y siempre teniendo en cuenta los intereses de los pacientes. En algunos casos puede ser adecuado iniciar el tratamiento antes de lo que señalan las directrices, mientras que en otros casos puede ser adecuado atrasarlo. Algunas directrices recomiendan iniciar el TARGA antes (US guidelines; Yeni et al. 2002) que otras (British guidelines: BHIVA 2001).

Experiencias de la práctica clínica diaria

Antes de prescribir el TARGA, incluso cuando su indicación sea obvia, deben comentarse con el paciente las características del tratamiento, y debe comprobarse su predisposición a tomarlo o no. La mayoría de la veces el problema no está en iniciar el tratamiento, sino en continuarlo día tras día, mes tras mes. La decisión de iniciar el TARGA a menudo se realiza de un modo prematuro. A veces el paciente se siente presionado por circunstancias diversas que sin embargo no justifican plenamente el inicio del tratamiento. Por ejemplo, un único recuento de linfocitos CD4 con una cifra baja, una viriasis que es percibida por el paciente como un indicio de un deterioro de su sistema inmunológico, la "astenia primaveral", los resultados de un estudio aparecido en la prensa, la noticia sobre un nuevo antirretroviral, el inicio del tratamiento por un allegado, etc. Todas estas circunstancias pueden presionar a un paciente a solicitar tratamiento, pero obviamente ninguna de ellas justifica que se le prescriba.

Como norma general, antes de iniciar el tratamiento debe tomarse todo el tiempo que sea necesario para que el paciente conozca plenamente y acepte las ventajas y los inconvenientes del TARGA. Los pacientes bien informados son más adherentes. En muchos casos son necesarias varias visitas antes de iniciar el tratamiento. Hay pocas situaciones en las que el TARGA debe iniciarse cuanto antes. Una de ellas es la infección aguda por el VIH, y otra la inmunodeficiencia severa o el sida. Aunque es verdad que en pacientes que no están tomando TARGA y presentan infecciones agudas, primero suelen tratarse estas últimas, y una vez se ha producido una mejoría clara se inicia el TARGA. Este modo de actuar no supone gran riesgo para los pacientes y facilita notablemente el tratamiento de la enfermedad aguda. Antes de iniciar el TARGA deben considerarse las circunstancias concretas de cada sujeto; por ejemplo, si el paciente está apunto de marcharse de viaje, generalmente merece la pena atrasar el comienzo del tratamiento a cuando regrese y reinicie sus actividades cotidianas, y de ese modo esté en condiciones óptimas para poder consultar las dudas o problemas que le puedan surgir. Por el contrario, también hay pacientes que son reacios a iniciar el tratamiento, y siempre encuentran alguna excusa para atrasar su inicio, por ejemplo problemas laborales, exámenes, cambios de trabajo, etc. En estos casos conviene indagar si en realidad tienen algún temor o alguna falsa creencia sobre el TARGA. Debe transmitirse a los pacientes la idea de que una vez iniciado el tratamiento,

con toda probabilidad, podrán continuar con todas sus actividades con normalidad.

Inicio del tratamiento en pacientes sintomáticos

En la actualidad existe un amplio consenso en que los pacientes con síntomas relacionados con el VIH deben tomar TARGA. Todas las infecciones oportunistas, como la retinitis por citomegalovirus, infección diseminada por el complejo *M. avium*, toxoplasmosis cerebral y neumonía por *P. carinii*, o las neoplasias defensoras de sida, indican inmunodeficiencia severa, y por tanto constituyen indicación de iniciar tratamiento. En el caso de enfermedades oportunistas para las que no hay tratamiento específico, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, es especialmente importante iniciar el TARGA cuanto antes.

El término "sintomático" puede prestarse a confusión. Dicho término generalmente se refiere a pacientes en estadio C (sida) o B (enfermedades relacionadas con el VIH pero no defensoras de sida) de los Centers for Disease Control (CDC). Existen enfermedades del grupo B, como por ejemplo el herpes zoster, que pueden ocurrir sin que exista una inmunodeficiencia severa, y por tanto los pacientes que las presenten pueden no necesitar TARGA. También conviene tener en cuenta que trastornos como la trombocitopenia o los síntomas constitucionales pueden ocurrir en pacientes con infección por el VIH sin estar producidos por el VIH.

Otra enfermedad que puede prestarse a confusión es la tuberculosis. Esta infección es defensora de sida, pero puede ocurrir tanto en pacientes severamente inmunodeprimidos, como en pacientes en absoluto inmunodeprimidos. Por ello, su diagnóstico en un paciente con infección por el VIH no siempre obliga a instaurar TARGA. Las directrices de tratamiento antirretroviral recientes recogen este supuesto, y recomiendan iniciar tratamiento antirretroviral o no dependiendo del recuento de linfocitos CD4 (British guidelines: BHIVA 2001). En la tabla 2.8 aparece un caso clínico ilustrativo de estos conceptos y de los cambios que han ido produciéndose a lo largo del tiempo en las directrices del tratamiento antirretroviral.

Tabla 2.8. Caso clínico en el que el inicio del TARGA recomendado por las directrices de años atrás hubiera supuesto que el paciente hubiera tomado innecesariamente TARGA durante más de siete años, con el consiguiente riesgo de efectos secundarios y desarrollo de resistencias.

Mes y año	Clínica y tratamiento	Linfocitos CD4 (%)	Carga viral
Mayo de 1995	Tuberculosis pulmonar (sida)	330 (27)	No disponible
Febrero de 1996	Finalización del tratamiento de la tuberculosis. Se recomienda firmemente TARGA pero el paciente lo rechaza	437 (29)	No disponible
Octubre de 1997	Se recomienda firmemente TARGA pero el paciente lo rechaza	402 (33)	29.500
Octubre de 1998	Se recomienda firmemente TARGA pero el paciente lo rechaza	440 (30)	13.000
Octubre de 1999	Se recomienda firmemente TARGA pero el paciente lo rechaza	393 (29)	13.500
Octubre de 2000	Se recomienda TARGA pero el paciente lo rechaza	520 (30)	12.500
Junio de 2002	No se recomienda TARGA	521 (29)	7.440

En el caso particular de la enfermedad de Hodgkin, hay autores que opinan que todos los pacientes con infección por el VIH que la presenten deben iniciar TARGA, independientemente de su recuento de linfocitos CD4 (Hoffmann et al. 2002).

Inicio del tratamiento en pacientes asintomáticos

En las últimas ediciones de las distintas directrices sobre el tratamiento antirretroviral aparece la cifra de 350 linfocitos CD4 por mm^3 como una de las más importantes para decidir o no el inicio del TARGA. Por encima de esa cifra no hay muchas dudas; la recomendación es simplemente esperar. Existen pocos estudios que evalúen los posibles beneficios del TARGA con esos niveles de linfocitos CD4. En un análisis con muestras apareadas realizado en Suiza se observó una pequeña, pero significativa, ventaja clínica cuando se iniciaba el TARGA por encima de esa cifra linfocitos CD4 (Opravil et al. 2002, véase más abajo). A pesar de ello, en esa situación, las complicaciones relacionadas con el VIH son raras, y la gran mayoría de clínicos no instauran tratamiento en la actualidad.

Por debajo de 200 linfocitos CD4 por mm^3 tampoco hay muchas dudas, ya que la recomendación uniforme es administrar tratamiento. Sin embargo, entre 200 y 350 linfocitos CD4 por mm^3 existe menos consenso entre los diferentes expertos, y las recomendaciones existentes se basan más en opiniones que en resultados de estudios.

Respuesta virológica al TARGA en pacientes con recuentos bajos de linfocitos CD4 y niveles altos de carga viral

Varios estudios de cohorte han mostrado que la respuesta virológica es menor en pacientes con recuentos basales bajas de linfocitos CD4 y cifras basales altas de carga viral (Casado et al. 1998, Mocroft et al. 1998 y 2000, Miller et al. 1999, Wit et al. 1999, Deeks et al. 1999, Chaisson et al. 2000, Grabar et al. 2000, Le Moing et al. 2000, Yamashita et al. 2001, Skowron et al. 2001). Los partidarios de iniciar el TARGA en fases iniciales de la infección por el VIH citan justamente estos estudios como fundamento de su propuesta. Sin embargo hay tres detalles importantes que conviene no olvidar:

Primero. En dos amplios estudios de cohorte, con pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, las conclusiones no fueron exactamente las mismas (Cozzi Lepri et al. 2001, Phillips et al. 2001). En efecto, estos estudios confirmaron que en sujetos no tratados previamente, pese a tener un recuento bajo de linfocitos CD4 y una carga viral alta, todavía era posible una respuesta suficiente y duradera de la carga viral al TARGA. Es decir, en estas circunstancias, el estado inmunológico y virológico basal no es tan importante, siempre que el paciente sea adherente al tratamiento. Por otra parte, en la cohorte francesa APROCO se observaron diferencias entre los pacientes previamente tratados y los no tratados (Le Moing et al. 2002), de modo que en los pacientes no tratados previamente la respuesta de la carga viral no dependió apenas de la carga viral y el recuento de linfocitos CD4 basales. El hecho de que la carga viral y el recuento de linfocitos CD4 condicionen la respuesta al TARGA en las cohortes en las que la mayoría de pacientes (hasta el 91 %) habían recibido otros tratamientos previamente, indica que la monoterapia o la biterapia que se utilizaron hasta mediados de la década de los 90 probablemente produjeron un efecto negativo sobre la ulterior respuesta al TARGA. En efecto, algunos estudios de cohorte han mostrado como el tratamiento previo con análogos de los nucleósidos es un factor de riesgo para

el fracaso virológico con el TARGA (Casado et al. 1998, Deeks et al. 1999, Chaisson et al. 2000, Grabar et al. 2000, Le Moing et al. 2002).

Afortunadamente esto ya no es un problema, porque en la actualidad prácticamente ya no hay pacientes con mono o biterapia.

Segundo. La diferencia en el riesgo relativo de fracaso virológico entre pacientes tratados y no tratados previamente únicamente es evidente cuando el deterioro inmunológico es muy importante (linfocitos CD4 inferiores a 50 o 100 células por mm^3) o cuando la carga viral es muy alta (superior a 100,000 copias/ml). Con recuentos de linfocitos CD4 por encima de 200 células por mm^3 , o carga viral por debajo de 100,000 copias/ml, prácticamente no hay diferencias en las tasas de fracaso virológico al TARGA entre pacientes tratados y no tratados (véase más adelante).

Tercero. La mayoría de estudios de cohorte que evalúan la respuesta al tratamiento, no consideran la posible influencia de la adherencia. Un paciente que comienza el TARGA obligado por las circunstancias, por ejemplo por tener manifestaciones propias del sida y un recuento de linfocitos CD4 de 30 células por mm^3 , puede tener un concepto de su salud diferente del que tiene un paciente sin síntomas, con una inmunidad menos deteriorada, y que voluntariamente acude al médico para iniciar tratamiento. Este último probablemente está mejor predispuesto para ser adherente al TARGA. La adherencia era un importante factor de predicción de la respuesta al tratamiento en uno de los pocos estudios de cohorte de este tipo en que se tenía en cuenta (Le Moing et al. 2002).

Respuesta inmunológica al TARGA en pacientes con recuentos bajos de linfocitos CD4 y niveles altos de carga viral

Son numerosos los factores que influyen sobre el mayor o menor aumento del recuento de linfocitos CD4 como respuesta al TARGA. Entre ellos figuran la duración de la inmunosupresión, la edad, el tamaño del timo y el grado de degeneración del timo. Sin embargo no está claro el papel de otros factores, como el recuento basal de linfocitos CD4 o la cifra basal de carga viral. De modo sorprendente, algunos estudios de cohorte no encontraron relación alguna con estas cifras basales (Yamashita 2001, Pezzotto et al. 2001, Cozzi-Lepri et al. 2001). Estos estudios mostraron que la magnitud del aumento del recuento de linfocitos CD4 era similar en todos los pacientes, aunque quienes partían de niveles más bajos continuaban con niveles relativamente más bajos tras el tratamiento. Es decir, la reconstitución inmunológica casi nunca es completa en pacientes con cifras iniciales muy bajas de linfocitos CD4. En la cohorte suiza, el bajo recuento inicial de linfocitos CD4 era un claro factor de riesgo para no alcanzar un ascenso hasta 500 células por mm^3 tras cuatro años de tratamiento (Kaufmann et al. 2002). Un problema aparte plantean un grupo de pacientes, alrededor del 10 al 15 % de los que toman TARGA, en los que se produce una respuesta discordante al tratamiento, es decir, la respuesta virológica es óptima, pero el recuento de linfocitos CD4 no aumenta con el tiempo (Piketty et al. 1998, Renaud et al. 1999).

El inicio del tratamiento en fases muy avanzadas de la infección por el VIH puede suponer que sea demasiado tarde para se produzca una reconstitución del sistema inmunológico efectivo contra el propio VIH o contra las infecciones oportunistas. Numerosos estudios sugieren que la reconstitución cualitativa no se produce al mismo ritmo que la reconstitución cuantitativa (Gochorov et al. 1998, Tortatjada et al. 2000, Lederman et al. 2001, Lange et al. 2002). Sin embargo es dudosa la importancia de esta falta de reconstitución cualitativa de la inmunidad: incontrovertibles resultados de diversos estudios clínicos indican que, una vez se ha producido una reconstitución cuantitativa suficiente de la inmunidad, pueden retirarse sin riesgo las profilaxis contra las infecciones oportunistas.

Riesgo de progresión clínica a pesar del TARGA

Casi todos los estudios muestran una clara correlación entre el recuento de linfocitos CD4 al inicio del TARGA y las tasas de progresión a sida y fallecimiento (Hogg et al. 2000, Grabar et al. 2000, Cozzi-Lepri et al. 2001, Kaplan et al. 2001, Phillips et al. 2001, Sterling et al. 2001, Egger et al. 2002). En los pacientes con cifras muy bajas de linfocitos CD4, es decir, con recuentos inferiores a 50 células por mm^3 , el riesgo de desarrollar sida es especialmente alto (Hogg et al. 2000). En una cohorte italiana se observó que existía riesgo de progresión clínica especialmente en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 que persistían en el tiempo por debajo de 50 células por mm^3 (Cozzi Lepri et al. 2001). En otros estudios también se ha comprobado que simplemente con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 por mm^3 , el riesgo de desarrollar sida es mayor (Phillips et al. 2001, Sterling et al. 2001). El estudio más amplio publicado hasta ahora sobre este asunto es el ART Cohort Collaboration, en el que se recogen datos agrupados de varias cohortes, de modo que se incluye a casi 13.000 pacientes (Egger et al. 2002). De nuevo el recuento basal de linfocitos CD4 se correlaciona con la probabilidad de desarrollar sida o fallecimiento. El riesgo disminuye conforme aumenta el recuento de linfocitos CD4 (tabla 2.9).

Tabla 2.9. Riesgo de progresión clínica en el estudio ART Cohort Collaboration (Egger et al. 2002).

Recuento basal de linfocitos CD4 por mm^3	Riesgo relativo
50-99 comparado con < 50	0.74 (0.62-0.89)
100-199 comparado con < 50	0.52 (0.44-0.63)
200-349 comparado con < 50	0.24 (0.20-0.30)
> 350 comparado con < 50	0.18 (0.14-0.22)

Como puede comprobarse, la diferencia es moderada entre los grupos con más de 200 linfocitos CD4 por mm^3 . En este estudio, la carga viral influye sobre la

progresión clínica únicamente cuando es muy alta, es decir, superior a 100.000 copias/ml.

Todas las cohortes han mostrado tasas muy bajas de morbilidad y mortalidad, aunque los periodos de seguimiento han sido cortos, en general inferiores a tres años. A largo plazo las diferencias entre los distintos grupos probablemente serían mayores.

Inicio del tratamiento por debajo de 200 linfocitos CD4 por mm^3

Los estudios de cohorte existentes avalan suficientemente el inicio del TARGA en pacientes con menos de 200 linfocitos CD4 por mm^3 . Por ello, en sujetos con esas cifras se recomienda siempre iniciar el tratamiento. Lógicamente, cuanto más profunda es la inmunodeficiencia, más tiempo cuesta de recuperarse con el TARGA, y más tiempo persiste el riesgo de padecer enfermedades oportunistas.

No obstante, incluso en esas circunstancias, el riesgo de desarrollar sida tras iniciar el TARGA no es muy elevado. En un análisis de pacientes no tratados previamente procedentes de tres cohortes europeas, la Suiza, la Frankfurt Clinic y la EuroSIDA, se observó lo siguiente: en sujetos con menos de 200 linfocitos CD4 por mm^3 se registraron 8,3 nuevos casos de sida por 100 pacientes-años; y en sujetos con más de 350 linfocitos CD4 por mm^3 se registraron 1,8 nuevos casos de sida por 100 pacientes-años. La mortalidad fue de 2,9 y 0,7 por 100 pacientes-años, respectivamente.

Por debajo de 200 linfocitos CD4 por mm^3 el riesgo de infecciones oportunistas graves es patente, y por tanto es imperativo iniciar el TARGA cuanto antes. Pero, incluso en esos casos, se trata de un asunto de semanas, más que de días. Es decir, antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse completamente el estado del paciente, incluyendo su situación psicológica y social, y su predisposición a tomar los fármacos. Generalmente no hay ningún problema en que esta evaluación dure dos o tres semanas, antes de comenzar el TARGA.

Inicio del tratamiento por encima de 200 linfocitos CD4 por mm^3

Por encima de 200 linfocitos CD4 por mm^3 la situación es mucho más compleja. La mayoría de estudios existentes no han aportado pruebas del posible beneficio de iniciar el TARGA con cifras de linfocitos CD4 relativamente altas (superiores a 350 por mm^3). En la tabla 2.10 se resumen los resultados de los estudios que abordan esta cuestión.

Tabla 2.10. Estudios que evalúan la influencia del recuento basal de linfocitos CD4 en la respuesta al TARGA, en pacientes con recuentos de más de 200 linfocitos CD4 por mm³.

--	En pacientes con cifras basales de linfocitos CD4 más altas al iniciar el TARGA ...		
Estudio (referencia, número de pacientes)	¿Es la evolución a sida o fallecimiento menos frecuente?	¿Es más pronunciado el incremento de linfocitos CD4?	¿Es mejor la respuesta de la carga viral?
Cohorte Canadiense (Chaisson 2000, n = 553)	No disponible	No disponible	No (aunque con una tendencia de que si que lo era)
Cohorte Italiana II (Cozzi Lepri 2001, n = 1.421)	No	No	No
Base de datos de los CDC de EE.UU. (Kaplan 2001, n = 10.885)	No	No disponible	No disponible
Cohorte de Baltimore (Sterling 2001, n = 530)	No	No disponible	No disponible
Cohortes Suiza, de Frankfurt y EuroSIDA (Phillips 2001, n = 3226)	No	No disponible	No
Cohorte Suiza (análisis de subgrupos apareados) (Opravil 2002, n = 2 x 283)	Si, riesgo relativo: 2,10	No disponible	No disponible

En el metanálisis de las tres grandes cohortes europeas mencionado más arriba las diferencias fueron mínimas. Las tasas de desarrollo de sida fueron del 2,3 y del 1,8 por 100 pacientes-años, y las de mortalidad del 1,0 y del 0,7 por 100 pacientes-años, en sujetos en los que se inició el tratamiento por encima o por debajo de 200 linfocitos CD4 por mm³ respectivamente. Esto significa un solo caso de sida de diferencia en 200 pacientes-años. Para encontrar diferencias significativas entre ambas estrategias de inicio del TARGA serían necesarios amplísimos estudios.

Sorprendentemente, un estudio de casos y controles realizado en Suiza encontró diferencias relevantes (Opravil et al. 2002). Se emparejó a 283 pacientes, que iniciaron TARGA con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 350 por mm^3 , con pacientes de las mismas características (edad, sexo, linfocitos CD4, carga viral y factor de riesgo de infección por el VIH) pero que no recibieron tratamiento durante al menos 12 meses. Tras un seguimiento de alrededor de tres años, el riesgo de sida era más del doble en los pacientes no tratados. Los partidarios de iniciar pronto el TARGA encuentran un argumento a favor en este estudio. Sin embargo, un análisis detallado de este estudio pone de manifiesto considerables problemas metodológicos y de diseño. Además, las manifestaciones clínicas adicionales que ocurrieron en los pacientes no tratados (leucoplasia vellora oral en 8 sujetos, candidiasis oral en 10, herpes zóster en 9, trombocitopenia en 9, y unos pocos casos de tuberculosis, neumonía y candidiasis esofágica) no está claro que sean peores que los efectos secundarios de los propios medicamentos. Más de un tercio (35 %) de los pacientes de ese estudio abandonaron el TARGA, 51 de ellos por trastornos gastrointestinales y 25 por lipodistrofia o por alteraciones renales o del sistema nervioso central. Por todo ello, no está claro si iniciar pronto el TARGA reporta algún beneficio o no. Si se tienen en cuenta los efectos secundarios y la pérdida de calidad de vida que conllevan los fármacos, el posible beneficio de los mismos es muy dudoso.

En definitiva, los resultados disponibles poseen limitaciones, pero no puede decirse que avalen la instauración de TARGA en pacientes con más de 200 linfocitos CD4 por mm^3 . Según las directrices de EE.UU., para iniciar el tratamiento en pacientes que tienen entre 200 y 350 linfocitos CD4 por mm^3 , también deben tenerse en cuenta los siguientes factores: la carga viral (con más de 55.000 copias/ml se recomienda tratar), el ritmo de descenso de los linfocitos CD4 (por ejemplo, una pérdida de más de 100 células por mm^3 al año sugiere una mayor necesidad de tratamiento), la adherencia a la que está dispuesto el paciente, y el riesgo de toxicidad de los fármacos (Yeni et al. 2002).

La disponibilidad de medicamentos mejor tolerados y con menos efectos secundarios a largo plazo puede hacer que, en un futuro más o menos próximo, varíen estas recomendaciones sobre el inicio del tratamiento.

Consejos prácticos para iniciar el tratamiento en pacientes asintomáticos

- Por debajo de 200 linfocitos CD4 por mm^3 está indicado iniciar el TARGA. No obstante, previamente, cada paciente debe ser evaluado clínicamente y debe ser informado del tratamiento que va a tomar. Generalmente no supone ningún riesgo relevante que este proceso lleve unas pocas semanas.
- Por encima de 200 linfocitos CD4 por mm^3 no está tan claro si debe iniciarse el TARGA o no, y deben tenerse en cuenta otros datos del paciente antes de instaurarlo.

- Un descenso del recuento de linfocitos CD4 superior a 80 o 100 células por mm^3 en un año es un dato a favor de no atrasar mucho el inicio del TARGA.
- Existe una considerable variabilidad en los resultados del recuento de linfocitos CD4 entre unas y otras determinaciones. Por tanto, siempre que se sea posible, no se tomará ninguna decisión sobre el inicio del TARGA basándose en un único recuento de linfocitos CD4, especialmente cuando las cifras del mismo se sitúen entre 200 y 350 células por mm^3 .
- Por encima de 350 linfocitos CD4 por mm^3 no es necesario el tratamiento, pero se recomienda realizar nuevos controles cada 3 o 4 meses.
- Cuanto más alta es la carga viral, más frecuentes deben ser los controles. Con más de 55.000 copias/ml se recomienda realizar los controles de linfocitos CD4 y de carga viral cada 2 meses.
- Con más de 350 linfocitos CD4 por mm^3 puede considerarse el inicio del TARGA en algunos casos seleccionados, por ejemplo, cuando la carga viral es muy alta, el descenso del recuento de linfocitos CD4 es muy rápido o el paciente es partidario de tomar tratamiento tras haber sido detalladamente informado de sus ventajas e inconvenientes.
- Si las circunstancias son adecuadas, debe considerarse la posibilidad de incluir al paciente en ensayos clínicos, al iniciar el tratamiento.

Resumen de los argumentos a favor y en contra de iniciar el TARGA pronto o tarde en la evolución de la infección por el VIH

Argumentos a favor y en contra del inicio temprano (por encima de 350 linfocitos CD4 por mm^3)

- A favor: cuanto más bajo sea el recuento de linfocitos CD4, más tiempo estará expuesto el paciente a enfermedades oportunistas. (En contra: esta afirmación es aplicable principalmente a pacientes con inmunodepresión avanzada, en quienes la indicación del tratamiento no es discutible. Cuanto más pronto se inicia el TARGA más efectos secundarios de los que aparecen a largo plazo ocurrirán).
- A favor: un bajo recuento de linfocitos CD4 a menudo supone un limitado éxito terapéutico, tanto inmunológico como virológico. Llegado a cierto punto, el deterioro del sistema inmunitario es irreversible. (En contra: esta afirmación es verdadera, pero en pacientes con inmunodepresión avanzada. Además, la respuesta virológica no parece estar comprometida en pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral previamente).
- A favor: cuanto más se atrasa el inicio del tratamiento, más adaptabilidad consigue el VIH, más cuasiespecies del mismo aparecen y más variantes difíciles de tratar se generan. (En contra: esa afirmación

no es más que una hipótesis, cuya relevancia clínica no está demostrada).

- A favor: cuanto peor sea el estado del paciente, peor tolerará el TARGA. (En contra: esta es una afirmación clásica en medicina, generalmente válida, pero con dudosa aplicabilidad en pacientes asintomáticos con infección por el VIH).
- A favor: la infección por el VIH debe tratarse lo más pronto posible, como cualquier otra infección. (En contra: la infección por el VIH es diferente a las otras infecciones. El VIH no se cura como muchas infecciones bacterianas. Otras infecciones virales, como las producidas por los herpesvirus, sólo se tratan en determinadas circunstancias).
- A favor: los pacientes que están tomando TARGA son menos contagiosos. (En contra: y también pueden ser más propensos a tener conductas de riesgo, con lo que aumenta el riesgo de que transmitan virus con mutaciones de las que confieren resistencia primaria).

Argumentos a favor y en contra del inicio tardío (por debajo de 200 linfocitos CD4 por mm^3)

- A favor: cuanto más pronto se inicia el TARGA, más probables son los efectos secundarios. (En contra: esa afirmación puede ser verdadera, pero el problema es el riesgo de que aparezcan las manifestaciones del sida).
- A favor: cuanto más pronto se inicia el TARGA, mayores son las posibilidades de desarrollo de resistencia a largo plazo. (En contra: sin embargo, los pacientes adherentes que consiguen suprimir la carga viral, tienen más posibilidades de no desarrollar resistencias, incluso durante muchos años).
- A favor: el sistema inmunitario, aunque esté muy deteriorado, puede recuperarse, e incluso las profilaxis de las infecciones oportunistas pueden retirarse sin riesgo cuando asciende el recuento de linfocitos CD4. (En contra: esa afirmación puede ser cierta en algunos pacientes, pero no en todos. La recuperación cuantitativa de la inmunidad no asegura la recuperación cualitativa de la misma).
- A favor: nunca es demasiado tarde para iniciar el TARGA entre 200 y 350 linfocitos CD4 por mm^3 . (En contra: es imposible tener certeza absoluta sobre ello. Algunas enfermedades definitorias de sida, aunque raramente, pueden ocurrir incluso con más de 350 linfocitos CD4 por mm^3 , por ejemplo la tuberculosis o los linfomas).

Quinta parte: Cómo iniciar el tratamiento

Recomendaciones prácticas para la prescripción del primer tratamiento

Las modalidades iniciales más comunes de TARGA consisten en dos ITIAN más una de las tres siguientes alternativas: un IP (que puede estar potenciado), un ITINAN o un tercer ITIAN. Ninguna de esas combinaciones se ha mostrado claramente superior a las otras. En una rigurosa revisión y en un metanálisis de 23 estudios clínicos, con un total de 3.257 pacientes, la eficacia virológica e inmunológica fue similar con la mayoría de regímenes. Un importante determinante de la eficacia fue el número de fármacos, de modo que cuantas menos pastillas contenía el régimen mayor era la eficacia. Por tanto, el número de pastillas debe tenerse muy en consideración al elegir la modalidad inicial de TARGA (Bartlett et al. 2001).

Generalmente este primer tratamiento puede adaptarse sin ningún problema a las circunstancias concretas del paciente, de modo que sea compatible con otros tratamientos que esté tomando, no interfiera con sus actividades rutinarias, etc. No obstante, conviene tener en cuenta que el tratamiento más sencillo no siempre es el más conveniente.

A continuación figuran diez principios a tener en cuenta a la hora de escoger el TARGA inicial:

- Debe ser suficientemente potente como para conseguir que la carga viral sea indetectable a los 3-6 meses.
- Siempre que sea posible se administrará en dos tomas diarias.
- Si se sospecha que puede haber problemas con la adherencia, se puede considerar la administración en una sola toma diaria (aunque por ahora no existen datos definitivos que avalen la óptima eficacia de esta posología).
- No debe incluir fármacos de los tres grupos existentes en la actualidad (ITIAN, IP y ITINAN), con la finalidad de preservar opciones para el futuro, si son necesarias.
- Debe tenerse cuidado con las posibles incompatibilidades. Por ejemplo, no pueden usarse varios antialérgicos con los IP.
- El paciente deberá estar dispuesto a tomar el tratamiento que se le prescribe.
- No se debe insistir en la prescripción de tratamientos teóricamente superiores, pero imposibles de tomar para los pacientes, por algún motivo.
- Todos los componentes del TARGA deben comenzar a tomarse el mismo día. Siempre hay que evitar la mono o la biterapia.
- Siempre que resulte posible, se animará a los pacientes a participar en ensayos clínicos.

- Se discutirán con el paciente las ventajas y los inconvenientes de las principales modalidades de TARGA que son adecuadas para él.

Datos a tener en cuenta al prescribir el TARGA

Dosificación

Antes de prescribir un TARGA que deba tomarse en dos, tres o incluso cuatro veces al día, debe determinarse si el paciente está realmente dispuesto a tomarlo. Es decir, hay que averiguar si ese régimen es compatible con las actividades profesionales y sociales del paciente. Si existen dudas razonables de que esos motivos dificulten la adherencia, es mejor prescribir un régimen más sencillo, que sea más fácil de tomar para el paciente, incluso aunque no sea tan potente. Por ejemplo, es muy difícil que un paciente adicto a drogas sea capaz de tomar de modo continuado una modalidad de TARGA que consista en más de diez pastillas al día. Para un paciente de este tipo casi siempre es mejor utilizar regímenes lo más sencillo posibles. El TARGA administrado en una sola dosis diaria y directamente observado, puede ser una alternativa interesante en circunstancias así (Haberl et al. 1998, Proenca et al. 2000, Conway et al.).

Para muchos pacientes son decisivos el número diario de pastillas o el requerimiento estricto de tomar los fármacos con o sin comidas. También hay sujetos para los que son inaceptables modalidades de TARGA que deben tomarse a determinadas horas, o con el estómago vacío, o con comidas grasas. El tamaño excesivamente grande de las pastillas también es un inconveniente para algunos enfermos. Es evidente que, para estos detalles, los pacientes son más exigentes en la actualidad que lo era hace unos años. Por tanto, todas estas circunstancias deben comentarse detalladamente a la hora de prescribir el TARGA.

Las modalidades de TARGA comercializadas y recomendadas en la actualidad constan de un número de pastillas que oscila entre las 2 y las 16 al día.

Enfermedades concomitantes

Antes de prescribir el TARGA, debe realizarse una detallada anamnesis y una exploración física, para determinar si el paciente padece alguna otra enfermedad que pueda condicionar la elección del tratamiento. Especial interés posee conocer la posible existencia de hepatopatías, en cuyo caso el riesgo de toxicidad severa por nevirapina o ritonavir es más alto (Den Brinker et al. 2000, Martínez et al. 2001, Saves et al. 1999, Sulkowski et al. 2000 + 2002). En la tabla 2.11 aparecen otras enfermedades que deben tenerse en cuenta al iniciar el TARGA.

Tabla 2.11. Enfermedades que deben tenerse en cuenta al iniciar el TARGA.

Enfermedad	Precaución con los siguientes fármacos
Hepatitis C activa	Nevirapina, IP potenciados
Hepatitis B activa	Nevirapina, IP potenciados (3TC y tenofovir son beneficiosos)
Anemia	AZT, posiblemente 3TC
Polineuropatía	d4T, ddC, ddl
Nefropatía	Indinavir, posiblemente tenofovir
Diabetes mellitus	IP (la diabetes no insulina-dependiente puede convertirse en insulina-dependiente)
Hipertensión arterial	Indinavir
Infarto de miocardio	IP (nevirapina puede ser beneficiosa)
Psicosis y otras enfermedades del sistema nervioso central	Efavirenz
Diarrea crónica	Nelfinavir, otros IP
Adicción activa a drogas, o empleo de metadona	ITINAN, ritonavir

Interacciones medicamentosas

Las posibles interacciones medicamentosas deben tenerse muy en cuenta a la hora de elegir el TARGA. Existe mucha información sobre las interacciones entre los distintos antirretrovirales, pero los datos existentes sobre las interacciones de los antirretrovirales con otros fármacos son mucho más escasos. Un estudio reciente sobre las interacciones del TARGA con las estatinas ha puesto de manifiesto la necesidad de más investigación en este campo. En voluntarios sanos se observó que los niveles plasmáticos de simvastatina aumentaban un 3059 % con la administración concomitante de ritonavir y saquinavir (Fichtenbaum et al. 2002). Son muchos los fármacos que no pueden emplearse simultáneamente con determinados antirretrovirales, debido a las interacciones. Entre ellos figuran muchos anticonceptivos. Si se administran medicamentos mielotóxicos, como ganciclovir, debe tenerse gran precaución si se utiliza al mismo tiempo AZT, que también es mielotóxico. Los pacientes que toman aciclovir tienen más riesgo del normal de sufrir efectos secundarios por indinavir (Herman et al. 2001). El empleo de anticoagulantes orales también puede plantear problemas, ya que, por ejemplo, ritonavir disminuye significativamente sus niveles plasmáticos. (Libre et al. 2002). Otros medicamentos que pueden plantear problemas de interacciones con los antirretrovirales son los antimigrañosos, los procinéticos y los sedantes. En este capítulo no se pretende describir cada una de estas interacciones, ya que son innumerables. Muchas de ellas son comentadas en diferentes secciones de este texto. Pero siempre es conveniente, al prescribir tratamientos no muy bien conocidos, consultar los prospectos de cada fármaco, para asegurarse de que no existen problemas de incompatibilidades.

El alcohol y las drogas también pueden ocasionar interacciones con el TARGA. Los requerimientos de metadona pueden aumentar significativamente con antirretrovirales como nevirapina o efavirenz, y en menor medida con ritonavir y nelfinavir. Algunas combinaciones pueden ocasionar peligrosas interacciones. Por ejemplo, se han descrito varias muertes tras la administración simultánea de ritonavir con anfetaminas, éxtasis o el popular narcótico ácido gamma hidroxibutírico (GHB, Samsonit® o “éxtasis líquido”; Hales et al. 2000, Harrington et al. 1999). Ritonavir puede inhibir el metabolismo de varias drogas, como las anfetaminas, ketamina o LSD (véase una excelente revisión en: Antoniou y Tseng 2002). Por tanto, es importante informar a los pacientes a los que se prescribe TARGA de todas estas interacciones con las drogas. Los derivados del cannabis parecen tener menos problemas de interacciones que las otras drogas que hemos comentado (Kosel et al. 2002).

Medicamentos más aconsejables para el primer TARGA

Como hemos señalado antes, las modalidades iniciales de TARGA que se utilizan habitualmente consisten en dos ITIAN, más un IP, un ITINAN o un tercer ITIAN. Cualquier otro tipo de combinación se considera experimental en la actualidad, y su empleo únicamente está justificado cuando se trata de ensayos clínicos. A continuación comentamos las ventajas y los inconvenientes de cada una de las tres modalidades de TARGA recomendadas como tratamiento inicial. En la tabla 2.12 se resumen sus características principales.

TARGA con dos ITIAN más un IP

Esta es la única modalidad de tratamiento cuya eficacia está avalada por estudios aleatorizados con objetivos clínicos (Hammer et al. 1997, Cameron et al. 1998, Stellbrink 2000). Además, con estas combinaciones, existen resultados con seguimiento más prolongado que para otras combinaciones. Entre los inconvenientes de este tipo de TARGA figuran el gran número de pastillas que deben tomarse y los frecuentes efectos secundarios que ocasionan, lo cual claramente dificulta la adherencia. Por ahora, de las tres modalidades de TARGA, es de esta de la que más datos se poseen sobre su eficacia inmunológica (Kaufmann et al. 2000).

TARGA con dos ITIAN más un ITINAN

El TARGA con ITINAN posee una eficacia similar, e incluso en determinados supuestos superior, al TARGA con IP, según han demostrado algunos estudios en los que no se comparaba la respuesta clínica, sino determinados marcadores. Efavirenz resultó ser superior a indinavir en el estudio aleatorizado y doble ciego 006. Si bien hay que tener en cuenta que en este ensayo clínico se produjo una alta tasa de abandonos del tratamiento, que probablemente influyó en los resultados favorables para efavirenz (Staszewski et al. 1999). En un estudio de cohorte, efavirenz fue superior a los IP desde el punto de vista virológico, pero no desde el punto de vista inmunológico ni clínico (Friedl et al. 2001). En el estudio ACTG 384 (véase más abajo), efavirenz fue más eficaz que nelfinavir.

Por otra parte, en el estudio aleatorizado y abierto COMBINE, realizado en España, se observó una tendencia a favor de nevirapina, comparado con nelfinavir, pero la diferencia entre ambos no fue significativa (Podzamczar et al. 2002). En el estudio Atlantic no se observó diferencia entre nevirapina e indinavir.

Entre las ventajas de los regímenes con ITINAN figuran el número relativamente bajo de pastillas que deben tomarse y la buena tolerabilidad de los fármacos. Sin embargo, no hay estudios con objetivos clínicos que evalúen la eficacia de estos medicamentos, como si que existen con los IP. Tampoco hay datos sobre su eficacia a largo plazo, o sobre su eficacia en pacientes severamente inmunodeprimidos. Otra desventaja de estos fármacos es el rápido desarrollo de resistencias cruzadas entre los distintos representantes del grupo.

Tabla 2.12. Principales características de las tres modalidades de TARGA que se recomiendan como primer tratamiento en la infección por el VIH.

Dos ITIAN más un IP	Dos ITIAN más un ITINAN	Tres ITIAN
Ventajas		
Existen muchos datos que avalan su eficacia, incluso clínica y en pacientes muy inmunodeprimidos	También muy eficaces, quizás incluso más que los IP para reducir la carga viral	Pocas pastillas al día y fáciles de tomar
Eficacia a largo plazo comprobada	Pocas pastillas al día, es posible la dosis única diaria	Deja muchas opciones de tratamiento disponibles para el futuro
Son necesarias varias mutaciones para que se produzca resistencia	Deja abierta la opción de utilizar IP más tarde	Escasas interacciones
Inconvenientes		
Gran número de pastillas	Eficacia clínica no probada (pero si eficacia inmunológica y virológica)	Probablemente menos potente
Frecuentes interacciones medicamentosas	No hay datos sobre la eficacia en pacientes muy inmunodeprimidos	No hay datos sobre la eficacia clínica, ni sobre la eficacia a largo plazo
Resistencias cruzadas entre algunos IP	Rápido desarrollo de resistencias cruzadas	
Efectos secundarios a largo plazo: lipodistrofia, dislipemias	Se requiere vigilancia estrecha al iniciar el tratamiento, especialmente con nevirapina; reacciones alérgicas	

TARGA con tres ITIAN

La combinación AZT + 3TC + ABC, comercializada como Trizivir[®], es la más estudiada dentro de este grupo de modalidades de TARGA. El tratamiento completo consiste en un solo comprimido, que se toma dos veces al día. Al menos dos estudios han puesto de manifiesto que, en pacientes con carga viral superior a 100.000 copias por ml, su eficacia es inferior a la de las combinaciones con IP (Staszewski et al. 2001, Vibhagool et al. 2001). También existen algunos datos con otras combinaciones de tres ITIAN. Por ejemplo, el estudio Atlantic aportó datos sobre la combinación ddl + 3TC + d4T, y también existen resultados con AZT + ddl + 3TC (Lafeuillade et al. 1997) y con ddl + d4T + abacavir (Hoffmann et al. 2000). En el ensayo clínico aleatorizado CLASS, se obtuvo una eficacia aceptable con 3TC + d4T + ABC (Bartlett et al. 2002). Entre las ventajas del TARGA con tres ITIAN figuran el bajo número de pastillas que lo componen, las escasas interacciones que poseen con otros fármacos y la posibilidad de diseñar en el futuro más modalidades de TARGA, con IP o con ITINAN, si son necesarias.

Estudios en los que se comparan las distintas modalidades de TARGA inicial

Se han publicado pocos estudios en los que se compare la eficacia de las tres modalidades de TARGA que se utilizan con preferencia como tratamiento inicial. Resulta comprensible que las compañías farmacéuticas tengan poco interés en planear estudios en los que se arriesguen a que su producto sea inferior a otros. Por ello, tales estudios generalmente los realizan entidades independientes, y muchas veces resultan lentos y no del todo bien monitorizados. A continuación se comentan las principales características de estos estudios.

Estudio Atlantic: 298 pacientes fueron aleatorizados en abierto a recibir ddl + 3TC + d4T o ddl + d4T + nevirapina o ddl + d4T + indinavir (Squires et al. 2000). Tras 48 semanas, el 49 %, 49 % y 40 % de pacientes, respectivamente consiguió una carga viral < 50 copias/ml, en el análisis por intención de tratar. Sin embargo, en el análisis de los datos de los pacientes realmente tratados (con exclusión de los pacientes que por algún motivo no recibieron el tratamiento) se observó una diferencia significativa a favor de indinavir respecto a 3TC, y una tendencia a favor de nevirapina respecto a 3TC; no se observó diferencia entre nevirapina e indinavir. En el subgrupo de pacientes formado por el cuartil con la carga viral más alta, el análisis por intención de tratar mostró una negativización de la carga viral en el 48 %, 28 % y 26 % de pacientes respectivamente, aunque estas diferencias no fueron significativas. El diseño del estudio impidió detectar más diferencias significativas.

Estudio ACTG 384: Este ensayo clínico, que todavía está en marcha, se diseñó con la finalidad de evaluar varios conceptos: si el TARGA con cuatro fármacos es superior al TARGA con tres fármacos; si el TARGA con IP es superior al TARGA con ITINAN; y si existen diferencias en la eficacia entre AZT + 3TC + ddl + d4T como componentes del TARGA. Un total de 980 pacientes

fueron aleatorizados a seis ramas de tratamiento (Robbins et al. 2002, Shafer et al. 2002): tanto AZT + 3TC como ddl + d4T fueron combinados con efavirenz, nelfinavir y efavirenz + nelfinavir. Los ITIAN se administraron en ciego, y los otros medicamentos en abierto. Los resultados preliminares, tras una media de 28 meses de seguimiento (con una tasa relativamente alta de pérdida de pacientes), son interesantes, pero al mismo tiempo desconcertantes. AZT + 3TC es más eficaz que ddl + ddl, pero solamente en combinación con efavirenz, y no en combinación con nelfinavir. A su vez, efavirenz es superior a nelfinavir, pero sólo cuando se utiliza en combinación con AZT + 3TC. Los regímenes cuádruples son superiores a los triples, excepto AZT + 3TC + efavirenz, que es el régimen triple más eficaz. Este último tratamiento es abandonado por un porcentaje relativamente alto de pacientes. La toxicidad de ddl + d4T es mayor que la de AZT + 3TC.

Estudio CLASS: Este ensayo clínico también está todavía en marcha en la actualidad. Todos los pacientes reciben 3TC + ABC, a los que se añade uno de los tres siguientes: amprenavir/ritonavir (un IP potenciado), efavirenz (un ITIAN), o estavudina (un tercer ITIAN). Por ahora se dispone de datos de 297 pacientes con un seguimiento de 48 semanas (Bartlett et al. 2002). No hay diferencias significativas en la respuesta de la carga viral (límite de detección de 400 copias/ml) en las tres ramas del estudio. Sin embargo, con un análisis ultrasensible de la carga viral si que se ha observado una diferencia significativa a favor del brazo del ITIAN. En el subgrupo de pacientes con carga viral superior a 100.000 copias/ml, también se ha comprobado la superioridad del brazo del ITIAN. No se ha observado diferencia entre los otros dos brazos, el del IP potenciado y el del triple ITIAN, aunque el fracaso virológico es relativamente frecuente en el brazo del triple ITIAN.

Estudio INITIO: Se trata de un ensayo clínico multinacional con casi 1000 pacientes reclutados, aleatorizado y abierto. Los principales grupos son ddl + d4T con uno de los tres siguientes: efavirenz, nelfinavir o efavirenz + nelfinavir. También se han predeterminado regímenes de segunda línea. Este estudio se prevé continuarlo durante varios años, pero los primeros resultados estarán disponibles en 2003. El principal inconveniente de este estudio es que los tratamientos que se emplean han quedado algo obsoletos, y por tanto es previsible que haya una importante tasa de abandono de pacientes del estudio. Puede encontrarse más información sobre este estudio en la siguiente página de Internet: <http://hiv.net/link.php?id=165>.

Resumen de las modalidades de TARGA más recomendables como primer tratamiento

En la tabla 2.13 aparecen las principales modalidades de TARGA recomendadas como tratamiento inicial de la infección por el VIH.

Tabla 2.13. Fármacos antirretrovirales recomendados como tratamiento inicial de la infección por el VIH*.

Recomendación	Columna A	Columna B
De elección	Efavirenz Nevirapina Nelfinavir Ritonavir + indinavir Ritonavir + lopinavir Ritonavir + saquinavir	Zidovudina + lamivudina Estavudina + lamivudina Zidovudina + didanosina
Alternativas	Abacavir** Tenofovir Indinavir	Didanosina + lamivudina (Estavudina + didanosina)

*Basado en las recomendaciones de Estados Unidos ("Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents", MMWR 51(RR07), <http://hiv.net/link.php?id=214>), Reino Unido (British Treatment Guidelines, <http://hiv.net/link.php?id=217>) y Alemania.

**Sobre abacavir sólo hay datos suficientes para la formulación a dosis fija Trizivir®.

Obviamente, son posibles otras muchas combinaciones, que pueden ser aceptables para algunos casos concretos, o bien para estudios controlados. Entre los tratamientos iniciales actualmente inaceptables figuran ritonavir a dosis completas, debido a sus efectos secundarios, y saquinavir o amprenavir no potenciados, debido al gran número de pastillas que se necesita tomar. En el caso de amprenavir, incluso potenciado, no existen datos suficientes sobre su eficacia como tratamiento inicial.

Características de las distintas modalidades de TARGA inicial

AZT + 3TC + nevirapina o efavirenz

Estas combinaciones se encuentran entre las mejores y más sencillas de todas las que existen. Su eficacia es comparable a las combinaciones con IP (006 Study, COMBINE Study, ACTG 384). Inicialmente pueden ocasionar náuseas, y reacciones alérgicas, debidas a los ITINAN. Con nevirapina hay que iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis, y tener precaución durante las primeras semanas. Con efavirenz es necesario tener en cuenta los posibles efectos secundarios sobre el sistema nervioso central. Pero con ambos ITINAN, una vez superadas las primeras semanas sin complicaciones, es difícil que surjan problemas de toxicidad, aunque se utilicen de modo prolongado. Existen formulaciones de AZT con 250 y con 300 mg, pero las combinaciones con dosis fijas, Combivir® y Trizivir®, poseen 300 mg de AZT. En algunos estudios

no se ha observado diferencia en la incidencia de efectos secundarios entre ambas dosis (Eron et al. 2000). Sin embargo en otros estudios si que se ha observado mayor incidencia de estos efectos adversos, especialmente anemia, con 300 mg. En tales casos puede sustituirse el fármaco, pero también puede ser aceptable la utilización de la formulación individual de AZT con 250 mg.

AZT + 3TC + ABC

Esta es la modalidad de TARGA con menor número de pastillas de todas las que existen. Consiste simplemente en una tableta de Trizivir[®] cada 12 horas. Esta posología tan sencilla es de gran utilidad tanto para pacientes poco adherentes, como para aquellos que precisan tomar tratamientos con muchas pastillas al día para otros procesos, como tuberculosis o infección diseminada por el complejo del *Mycobacterium avium*. Esta modalidad de TARGA también tiene pocos problemas de interacciones medicamentosas, lo cual puede ser de gran utilidad en pacientes que toman otros fármacos, como por ejemplo anticoagulantes orales. Este tratamiento es generalmente bien tolerado, pero es necesario tener cuidado con la posible aparición del síndrome de hipersensibilidad que puede provocar ABC. También se ha descrito un caso de síndrome de Stevens-Johnson relacionado con este medicamento (Bossi et al. 2002). Una desventaja de este tratamiento es que virológicamente es algo menos potente que otras modalidades de TARGA. En el estudio CNAAB3005, AZT + 3TC + ABC fue comparado en doble ciego con AZT + 3TC + indinavir. Tras un año de tratamiento el mismo número de pacientes alcanzó una carga viral < 400 copias/ml, con ambos tratamientos. Sin embargo, en pacientes con carga viral basal > 100.000 copias/ml, sólo el 31 % del grupo del ABC, frente al 45 % del grupo del indinavir, consiguió una carga viral < 50 copias/ml. Conviene señalar que en este estudio, aleatorizado y doble ciego, todos los pacientes tomaron un total de 16 pastillas al día, distribuidas en tres dosis; por tanto, el presumible efecto positivo de Trizivir[®] sobre la adherencia no pudo considerarse (Staszewski et al. 2001). En el estudio aleatorizado y abierto CN3014, la inferioridad de ABC no fue tan clara (Vibhagool et al. 2001). En general, en pacientes con carga viral muy alta e inmunodepresión severa, no es recomendable escoger este tipo de TARGA como tratamiento inicial. Incluso algunos clínicos rechazan completamente esta modalidad de TARGA, fundamentalmente en base a los resultados del estudio ACTG A5095. En este ensayo clínico se comparan AZT + 3TC + ABC, AZT + 3TC + efavirenz y AZT + 3TC + ABC + efavirenz; y, en un análisis preliminar, el fracaso virológico ha sido significativamente más frecuente con AZT + 3TC + ABC que con las otras combinaciones.

AZT + ddl + nevirapina o efavirenz

En combinación con AZT + ddl, existen más datos sobre nevirapina que sobre efavirenz. AZT + ddl + nevirapina es probablemente la modalidad más antigua de TARGA de todas las que existen, y ya que fue evaluada entre 1993 y 1996 en el estudio ACTG 193A. En ese estudio, en pacientes con menos de 50 linfocitos CD4 por mm³, tal combinación fue superior a la monoterapia o a la biterapia, tanto para mejorar la supervivencia como para disminuir la progresión clínica (aunque en este último aspecto la diferencia no fue significativa; Henry

et al. 1998). La combinación AZT + ddl + nevirapina también fue investigada en los ensayos clínicos INCAS y ACTG 241 (Raboud et al. 1999, D'Aquila et al. 1996). En el ensayo INCAS, tras una año de tratamiento, AZT + ddl + nevirapina disminuyó la carga viral por debajo del límite de detección de 20 copias/ml en el 51 % de pacientes, mientras que AZT + ddl lo logró en el 12 % y AZT + nevirapina no lo logró en ningún paciente (0 %). Las tasas de progresión clínica fueron respectivamente 12 %, 25 % y 23 % (aunque las diferencias no fueron significativas, $p = 0,08$). En el ensayo ACTG 241 se comparaba AZT + ddl + nevirapina con AZT + ddl, en pacientes previamente tratados; debido al diseño del estudio, con escasa potencia, no se encontraron diferencias entre ambos tratamientos.

3TC + d4T + nevirapina o efavirenz

La combinación de ITINAN + 3TC + d4T es especialmente útil en pacientes con trastornos de la hematopoyesis (anemia, leucopenia o trombocitopenia), como por ejemplo en enfermos que reciben quimioterapia o ganciclovir. Su eficacia antiviral es alta, como se puso de manifiesto en el estudio australiano OzCombo2, en el que, combinados con nevirapina, 3TC + d4T fue tan eficaz como ddl + d4T o AZT + 3TC (French et al. 2002). Debe tenerse en cuenta que d4T puede ocasionar polineuropatía periférica.

ddl + d4T + nevirapina o efavirenz

Este tipo de combinaciones puede adquirir gran relevancia en un futuro próximo, de cara al tratamiento en una sola dosis diaria, una vez se comercialice d4T de liberación prolongada. El estudio español Scan mostró que la combinación ddl + d4T + nevirapina era efectiva cuando ddl y nevirapina se administraban en una sola dosis al día (Garcia et al. 2000). En el estudio australiano OzCombo2, como hemos señalado antes, en combinación con nevirapina, ddl + d4T fue tan eficaz como AZT + 3TC y 3TC + d4T (French et al. 2002).

Dos ITIAN más saquinavir/ritonavir

La combinación AZT + ddC + saquinavir-gel duro fue la primera combinación con IP que demostró un beneficio en la supervivencia, en un ensayo clínico aleatorizado; en realidad, se trata del estudio aleatorizado más amplio de todos los que existen hasta ahora (Stellbrink et al. 2002). No obstante, en la actualidad, saquinavir generalmente se emplea potenciado con ritonavir y combinado con otros ITIAN. Si se utiliza sin potenciar, el número de pastillas de saquinavir que deben tomarse es inaceptablemente alto, y su biodisponibilidad es también inaceptablemente baja. Las cápsulas de gel blando de saquinavir proporcionan más eficacia, (Mitsuysu 1998), pero el número de pastillas a tomar es también exageradamente alto. Saquinavir 1000 mg potenciado con ritonavir 100 mg, ambos dos veces al día, es empleado con frecuencia en la práctica clínica.

Dos ITIAN más lopinavir/ritonavir

Este tipo de combinaciones has adquirido gran popularidad, aunque por ahora no se dispone de datos sobre la conveniencia de su utilización como

tratamiento inicial. En el primer estudio amplio realizado con TARGA de este tipo, tras un año de tratamiento con 3TC + d4T + lopinavir/ritonavir, la carga viral era menor a 50 copias/ml en alrededor del 80 % de pacientes (Murphy et al. 2001). Este resultado también parece posible con otras modalidades de tratamiento similares. Por otra parte, en un estudio aleatorizado y doble ciego, se comparó a lopinavir/ritonavir con nelfinavir, ambos combinados con 3TC + d4T; tras 48 semanas, el 67 % y 52 % de pacientes, respectivamente, lograron una carga viral inferior a 50 copias/ml (Walmsley et al. 2002). Por ahora, no está claro si lopinavir/ritonavir es superior o no a otros IP potenciados. El ensayo clínico MaxCmin2, actualmente en marcha, puede servir para clarificar este asunto.

Dos ITIAN más indinavir/ritonavir

Las modalidades de TARGA con indinavir se encuentran entre las más extensamente estudiadas. Su eficacia se ha demostrado en numerosos estudios, incluidos algunos con objetivos clínicos (Hammer et al. 1997). En el estudio aleatorizado y doble ciego AVANTI2, tras 52 semanas de seguimiento, el 46 % de pacientes que tomaban AZT + 3TC + indinavir, frente sólo el 4 % de los que tomaban AZT + 3TC, lograron una carga viral inferior al límite de detección de 20 copias/ml (AVANTI2 2000). Aunque son muchos los estudios que avalan la eficacia de indinavir no potenciado, tanto en pacientes no tratados previamente, como en pacientes escasamente tratados previamente, (AVANTI2, STARTI+II, OzCombo1, Merck 035, 006, ACTG 320, CNA3005), en la actualidad no se recomienda el empleo de este IP sin potenciar. Se han estudiado dos modalidades de potenciación con este fármaco: una de ellas consta de 800 mg de indinavir y 100 mg de ritonavir, y la otra de 400 mg de cada uno de los dos IP. En un estudio no controlado, en un análisis por intención de tratar, el 73 de pacientes logró una carga viral inferior a 500 copias/ml tras 72 semanas de seguimiento (Lichterfeld et al. 2002). La tolerabilidad de indinavir/ritonavir es probablemente peor que la de saquinavir/ritonavir, y puede ser un problema relevante con esta modalidad de potenciación de IP. En estudios como BEST o NICE, al cambiar indinavir como único IP a indinavir/ritonavir se produjo un aumento de los efectos secundarios y también un aumento de abandonos de tratamiento (Gatell et al. 2000, Harley et al. 2001, Shulman et al. 2002).

No está claro qué ITIAN son los más adecuados para combinarlos con indinavir/ritonavir, pero probablemente ello no es muy importante, y cualquiera de las parejas más usadas es adecuada. En el estudio START II, se observó una tendencia hacia la superioridad de ddl + d4T respecto a AZT + 3TC (Eron et al. 2000). Sin embargo, en el START I, AZT + 3TC y 3TC + d4T fueron aproximadamente equivalentes (Squires et al. 2000). En otro estudio, realizado en Australia, tampoco se encontraron diferencias entre 3TC + d4T, AZT + 3TC y ddl + d4T (Carr et al. 2000).

Dos ITIAN más nelfinavir

La eficacia de nelfinavir en combinación con dos ITIAN ha sido suficientemente demostrada, especialmente con AZT + 3TC. En el estudio Agouron 511, realizado en doble ciego, y que sirvió para la aprobación de nelfinavir, el 55 %

de pacientes lograron una carga viral inferior a 50 copias/ml tras 24 semanas de tratamiento, frente al 4 % que lo lograron en el grupo placebo (Saag et al. 2001). En el estudio AVANTI-3, también con doble ciego y aleatorización, el efecto de nelfinavir fue aproximadamente 1 log₁₀ superior al del placebo (Gartland 2001). En el estudio COMBINE, nelfinavir parecía tan eficaz como nevirapina, si bien se observó una tendencia a favor del último (Podzamczer et al. 2002). Por el contrario, nelfinavir, no parece poseer tanta potencia como los IP potenciados; comparado con lopinavir/r, en pacientes que tomaban también 3TC + d4T, este IP potenciado funcionó mejor (Walmsley et al. 2002). El TARGA con nelfinavir supone un gran número de pastillas al día, y también provoca una desagradable diarrea en muchos pacientes. Por esos motivos, últimamente ha disminuido su empleo.

Modalidades de TARGA para el futuro

Las combinaciones del futuro deben ser más eficaces, más sencillas de tomar y con menos efectos secundarios. En el futuro probablemente irán apareciendo fármacos que se acerquen cada vez más a esas características ideales. Sin embargo, con los medicamentos que existen en la actualidad, ya es posible cierta aproximación a tales principios. Por ejemplo, se están ensayando en la actualidad modalidades de TARGA que se administran en una sola dosis al día. Otras interesantes alternativas que están estudiándose son el TARGA sin ITIAN y el TARGA con más de tres fármacos. Todo esto probablemente ocasionará importantes cambios en el tratamiento antirretroviral en un futuro próximo.

TARGA una vez al día

En la actualidad existen cuatro fármacos aprobados para su empleo en una sola dosis al día: ddi, 3TC, efavirenz y tenofovir. En un futuro próximo también estará disponible esta posología para d4T, abacavir y emtricitabina.

Nevirapina también posee un perfil farmacocinético adecuado para su administración en una sola dosis de 400 mg al día (Van Heeswijk et al. 2000), y de hecho, ya se ha usado en esa forma en algunos estudios, como el SCAN, el VIRGO o el Atlantic (Raffi et al. 2000, Felipe et al. 2000). En el estudio 2NN se confirma la equivalencia de la dosis única diaria respecto a las dos dosis diarias, aunque subsisten algunas dudas en pacientes con cargas virales altas.

En lo que a IP se refiere, también se han ensayado algunos productos en una sola dosis al día, generalmente potenciados con ritonavir, aunque siempre combinados con dos ITIAN administrados dos veces al día. Una sola dosis diaria de saquinavir de 1600 mg junto con una dosis de 100 mg de ritonavir parece ser eficaz (Kilby et al. 2000, Cardiello et al. 2002). Algo similar puede decirse de una sola dosis al día de indinavir de 1200 mg junto con una dosis de ritonavir de 400 mg (Hugen et al. 2000). Otra posibilidad es el empleo de amprenavir con lopinavir/r.

En el estudio M99-056, pacientes no tratados previamente fueron distribuidos aleatoriamente a recibir lopinavir/r una vez al día (6 tabletas juntas) o bien el

mismo producto en su posología habitual (tres tabletas cada 12 horas), además de 3TC + d4T en todos ellos. A las 48 semanas no se observaron diferencias ni en la eficacia ni en los efectos secundarios (Eron et al. 2002).

Todas estas combinaciones con IP tienen en común el gran número de pastillas que deben tomarse, en concreto entre 6 y 9 al día. Por ello, es difícil que las modalidades de TARGA con tales productos lleguen a adquirir verdadera relevancia, especialmente, si tenemos en cuenta que pronto estará disponible un IP como atazanavir, que se administrará en una sola dosis de 400 mg al día.

Así pues, en los próximos meses aparecerán nuevas opciones para constituir modalidades de TARGA que puedan prescribirse en una sola dosis al día. Los estudios disponibles hasta ahora con este tipo de tratamientos son realmente prometedores, como puede observarse en la tabla 2.14.

El TARGA de una dosis al día no sólo se utilizará en pacientes no tratados previamente, sino que también es aplicable en muchos pacientes que ya han recibido otros tratamientos. Varios estudios en la actualidad están evaluando su utilidad en este tipo de pacientes, y los primeros resultados parecen avalar su eficacia. En un estudio español con pacientes que habían recibido modalidades convencionales de TARGA, y que se encontraban estables durante al menos 6 meses, con cargas virales inferiores a 200 copias/ml, se estudió de un modo aleatorizado si existían diferencias en la respuesta entre la continuación del mismo tratamiento que estaban tomando dos veces al día y el cambio a ddl + NVP + tenofovir. De los 56 pacientes que llegaron a la semana 24 de seguimiento, sólo uno de cada grupo presentó un rebrote de la carga viral (Negredo et al. 2002).

Tabla 2.14. Estudios que evalúan la eficacia del TARGA en una sola dosis al día, en pacientes no tratados previamente.

--	N	Combinación	% con < de 50 copias/ml
Molina 2000	40	ddl + efavirenz + emtricitabina	93 % tras 24 semanas
Mole 2001	10	ddl + 3TC + indinavir 1200 mg /ritonavir 400 mg	80 % tras 12 semanas
Maggiolo 2001	75	ddl + 3TC +	77 % tras 48 semanas
Skowron 2002	11	ddl + 3TC + efavirenz + adefovir	91 % tras 48 semanas
Rosenbach 2002	25	3TC + ABC + amprenavir 1200mg /ritonavir 300 mg	Pendiente

Según muchos autores, la adherencia mejora mucho más cuando se cambia de tres a dos dosis diarias, que cuando se cambia de dos a una dosis diaria. Un

metanálisis recientemente publicado concluye eso mismo: la adherencia con una sola dosis al día es mejor que con tres o con cuatro dosis al día, pero la diferencia no es significativa respecto a dos dosis al día (Claxton et al. 2001). En cualquier caso, independientemente de los resultados de estos estudios, parece lógico que la mayoría de pacientes preferirán tratamientos de una sola dosis al día. Este tipo de TARGA cambiará con toda probabilidad el tratamiento de la infección por el VIH en un futuro próximo.

TARGA sin ITIAN

La toxicidad mitocondrial ha ido adquiriendo en los últimos años una importancia creciente entre los efectos secundarios de los antirretrovirales, y en cierto modo ha influido en el diseño de nuevas modalidades de TARGA. Tradicionalmente se ha considerado a los ITIAN parte esencial de cualquier modalidad de TARGA. Sin embargo, en la actualidad, debido fundamentalmente a dicha toxicidad mitocondrial, se están considerando también opciones de TARGA que no incluyan ITIAN. En un estudio realizado con pacientes que estaban tomando previamente saquinavir/ritonavir, se comparó el efecto que producía añadir ITIAN o no añadir nada (Cohen et al. 2002). A los cinco años de seguimiento la incidencia de lipoatrofia era mucho más alta en los pacientes que tomaban ITIAN que en los que no. A la vista de este resultado, y teniendo en cuenta que la lipodistrofia está favorecida especialmente por la combinación de ITIAN e IP, es probable que en el futuro se estudie la eficacia del tratamiento con IP solos, por ejemplo, saquinavir + lopinavir/r. Otra alternativa terapéutica, en la misma línea de tratar de evitar la toxicidad mitocondrial, es la utilización de un IP junto con ABC, el ITIAN que parece ocasionar menor toxicidad mitocondrial. Sin embargo, los resultados que se han obtenido hasta ahora con esta combinación no han sido muy favorables (McMahon et al. 2001).

En el ensayo clínico multicéntrico EASIER el objetivo era determinar si los ITIAN son o no necesarios como constituyentes del TARGA. La totalidad de pacientes tomaba indinavir/ritonavir + efavirenz, y además, de un modo aleatorizado tomaba también d4T o bien nada más. Los primeros resultados, referentes a 74 pacientes, han mostrado unos resultados similares, es decir, d4T no produjo ningún efecto beneficioso adicional (Stek et al. 2002). En el estudio BIKS, que incluía también a algunos pacientes previamente tratados se determinó la eficacia de una modalidad de tratamiento sin ITIAN, consistente en lopinavir/r + efavirenz (Allavena et al. 2002); los resultados preliminares también sugieren que ese tipo de tratamiento es eficaz.

En definitiva, el tratamiento sin ITIAN no puede recomendarse en la actualidad para su utilización de modo rutinario. Sin embargo, si que es posible que en el futuro se encuentre entre las modalidades de tratamiento aceptables (Joly et al. 2002).

Tratamiento con 4 o 5 fármacos

Un reciente metanálisis de 58 estudios aleatorizados ha reforzado el consenso que previamente existía en torno a la consideración de las triples combinaciones como tratamiento inicial de elección en la infección por el VIH

(Jordan et al. 2002). En ese metanálisis se ha llegado a la conclusión de que el riesgo relativo de progresión de la infección por el VIH es aproximadamente del 0,6 para la triple terapia, comparado con la doble terapia.

Sin embargo, algunos clínicos especulan con la posibilidad de que tratamientos más intensivos puedan ser más útiles, al menos en algunos pacientes. El rápido desarrollo de resistencias, especialmente probable en pacientes con carga viral alta, sería una justificación para dicha intensificación del tratamiento. Por ello, algunos clínicos inician el tratamiento con más de tres fármacos, y posteriormente, cuando la carga viral se ha mantenido negativa durante varios meses, lo simplifican a regímenes convencionales con tres fármacos. Esta modalidad de tratamiento parece razonable, pero no ha sido validada por ahora. Además, existen algunos datos procedentes de estudios aleatorizados amplios, como por ejemplo el ACTG 384 o el CLASS, que indican que la cuádruple terapia no es más potente que la triple terapia (Shafer et al. 2002, Bartlett et al. 2002). Por el contrario, el estudio ACTG 388, también aleatorizado, sí que mostró una diferencia: 517 pacientes con infección por el VIH bastante avanzada (< 200 linfocitos CD4 por mm^3 o carga viral alta) fueron aleatorizados a recibir dos ITIAN más uno de los tres siguientes: indinavir, indinavir + efavirenz o indinavir + nelfinavir. El resultado más llamativo fue la superioridad del brazo de indinavir + efavirenz. Este es uno de los primeros estudios que demostró la superioridad de una cuádruple combinación respecto a una triple combinación. Sin embargo, la cuádruple combinación que contenía dos IP no resultó tan eficaz como la que contenía efavirenz, probablemente debido más a los efectos secundarios que al desarrollo de resistencias (Fischl et al. 2002).

Dos problemas importantes de estos tratamientos con más de tres fármacos son los efectos secundarios y el elevado número de pastillas que deben tomarse.

Por todo ello, no está claro si este tipo de tratamiento debe prescribirse en alguna circunstancia como tratamiento inicial. Su utilización puede contemplarse quizás en pacientes bien informados, buenos adherentes y con infección por el VIH muy avanzada; por ejemplo en quienes se han recuperado de su primera infección oportunista definitiva de sida, y necesitan por tanto un control de su infección por el VIH lo más rápida y eficaz posible. La adherencia a tratamientos complejos como estos suele ser aceptable cuando los pacientes saben que dicho tratamiento se simplificará semanas más tarde. Un ejemplo de estas combinaciones intensivas podría ser: AZT + 3TC + ABC + lopinavir/r.

Modalidades de tratamiento inicial no recomendables

En la actualidad se consideran tratamientos subóptimos todos aquellos que incluyen sólo uno o dos fármacos, especialmente los que constan de dos ITIAN. El ensayo clínico INCAS ha demostrado que la combinación de un ITIAN más un ITINAN también es inferior al TARGA convencional en efectividad (Montaner et al. 1998).

A continuación se comentan con detalle las modalidades de tratamiento no recomendables.

Combinaciones de dos ITIAN no recomendables

La combinación de AZT + d4T, dos análogos de la timidina, tiene efectos antagonistas, tanto in vitro como in vivo, por tanto su empleo como parte del TARGA está desaconsejado en todas las circunstancias (Havlir et al. 2000, Pollard et al. 2002). Algo similar ocurre con 3TC + ddC, dos análogos de la citidina, cuyo empleo conjunto está igualmente desaconsejado. Por otra parte, también deben evitarse las combinaciones ddl + ddC y ddC + d4T, debido a la posible adición de sus efectos secundarios, especialmente la polineuropatía. No obstante, al menos un estudio, el ensayo francés MIKADO, ha mostrado que la polineuropatía debida a ddC + d4T, en paciente inmunológicamente estables, no es tan frecuente como se creía (Katlama et al. 1998). La combinación ddl + d4T está entre las recomendadas en la actualidad, sin embargo existen muchos datos que sugieren que su toxicidad mitocondrial puede ser un problema, y por tanto la recomendación sobre su empleo puede variar en el futuro. Recientemente se ha relacionado también a esta combinación con casos de debilidad neuromuscular progresiva.

Fármacos cuyo empleo es inadecuado

La formulación de saquinavir en gel duro (Invirase[®]) no potenciado con otro IP se absorbe muy mal por el tubo digestivo, y por tanto su empleo es desaconsejable. El estudio Euro-SIDA demostró que los pacientes que tomaban ese fármaco tenían un riesgo significativamente mayor de progresión a sida que los que tomaban indinavir (riesgo relativo 1,30) (Kirk et al. 2001). De modo similar, el estudio aleatorizado Master-1 demostró que saquinavir gel duro era menos potente que indinavir (Carosi et al. 2001). Sin embargo, el estudio SV14604, realizado con saquinavir gel duro, es hasta la fecha el más amplio de todos los que evalúan directamente la eficacia clínica del TARGA. Este estudio demostró que la evolución a sida era aproximadamente un 50 % inferior en los pacientes que tomaban AZT + ddC + saquinavir gel duro que en los que tomaban AZT + ddC (Stellbrink et al. 2000).

Ritonavir también es poco recomendable como fármaco individual, ya que en su dosis completa es muy mal tolerado. Saquinavir gel blando también plantea problemas por el elevado número de pastillas que deben tomarse, por tanto no se aconseja su utilización en el tratamiento inicial. Amprenavir, debido igualmente al elevado número de pastillas, es muy poco recomendable como tratamiento inicial, a pesar de su eficacia (Goodgame et al. 2000). Finalmente, delavirdina, un fármaco no disponible en España, tampoco es recomendable para el tratamiento inicial de la infección por el VIH, tanto por el elevado número de pastillas que deben tomarse, como por no aportar ninguna ventaja respecto a los otros ITIAN, nevirapina y efavirenz.

TARGA inicial con ABC más ITIAN

Un nuevo tratamiento no debe incluir ABC y un ITIAN instaurados al mismo tiempo, ya que ambos pueden ocasionar reacciones alérgicas, muchas veces imposible de distinguir si están producidas por uno u otro de esos fármacos. En el caso de ABC, la simple sospecha de reacción de hipersensibilidad al mismo, contraindica su empleo en el futuro. Por tanto, su instauración al mismo tiempo

que un ITINAN conlleva un riesgo de atribuirle una reacción alérgica que impida su ulterior empleo. Si se considera absolutamente necesario prescribir un TARGA con ABC y un ITINAN, conviene separar el inicio de ambos fármacos 4 a 6 semanas.

Combinaciones de ITINAN

Se sabe muy poco sobre la combinación de dos ITINAN, y por ahora no existe ningún argumento a favor de su utilización en la clínica. Todos los ITINAN actúan de un modo no competitivo en el mismo lugar de la transcriptasa inversa, y además todos pueden ocasionar erupciones cutáneas. Los niveles de efavirenz parecen disminuir significativamente cuando se emplea simultáneamente con nevirapina (Veldkamp et al. 2001), y probablemente también con delavirdina (Harris 2000). No obstante, en un estudio piloto, este tipo de combinaciones se mostró eficaz. Se trataba de un estudio con un diseño algo confuso, con pacientes previamente tratados y también no tratados, a los que se les administró ddl 400 mg + nevirapina 400 mg + efavirenz 600 mg, todos ellos en una sola dosis al día. La mayoría de pacientes consiguió negativizar la carga viral (Maggiolo et al. 2000). En otro estudio, esta misma combinación también se mostró eficaz (Jordan et al. 2000). Estos estudios han sido presentados únicamente en forma de póster en congresos. Otro estudio más reciente, y de más entidad, el 2NN, ha llegado a unas conclusiones iniciales que claramente desaconsejan la utilización conjunta de efavirenz y nevirapina. Por tanto, por ahora este tipo de combinaciones no debe utilizarse en la práctica clínica.

Simplificación del TARGA eficaz a dos fármacos

La reducción del TARGA que ha resultado eficaz a un tratamiento más sencillo con dos o incluso con un fármaco sería similar a lo que se realiza en el tratamiento de la leucemia, en que tras un tratamiento intensivo de inducción se utiliza otro más sencillo y menos tóxico de mantenimiento. Todos los datos de que se dispone indican que esta estrategia es inadecuada en el tratamiento de la infección por el VIH. En 1998 ya se publicaron tres estudios aleatorizados que concluyeron que este modo de actuar es contraproducente. En el ensayo clínico Trilège, llevado a cabo en Francia, 279 pacientes bien controlados con TARGA fueron aleatorizados a recibir tres modalidades de tratamiento, de distinta potencia (Pialoux et al. 1998, Flander et al. 2002). A los 18 meses, 83 pacientes tenían una carga viral > 500 copias/ml: 10 de ellos tomaban AZT + 3TC + indinavir, 46 AZT + 3TC y 27 AZT + indinavir. No obstante, los pacientes que recibieron dos fármacos no desarrollaron ninguna de las resistencias más importantes (Deschamps et al. 2000); 18 meses más tarde tampoco se observaron resistencias relevantes en esos pacientes, aunque muchos de ellos estaban tomando de nuevo el tratamiento triple inicial.

Otra posibilidad consiste en iniciar el tratamiento con cuatro fármacos antirretrovirales, y posteriormente simplificarlo a dos fármacos. Los datos disponibles indican que esta estrategia tampoco es adecuada. En el ensayo clínico ADAM (Reijers et al. 1998), pacientes que habían tomado 3TC + d4T + saquinavir + nelfinavir durante varios meses, fueron aleatorizados a simplificar el tratamiento suprimiendo los ITIAN o bien a seguir con el tratamiento con

cuatro fármacos. Los resultados de un análisis preliminar de los datos obligó a la detención del estudio: tras 12 semanas la carga viral se había vuelto detectable en 9 de 14 de los pacientes a los que se les había simplificado el tratamiento (64 %) frente a 1 de 11 de los pacientes que habían continuado con el tratamiento completo (9 %).

Un tercer estudio llegó a similares conclusiones. Se trata del ACTG 343, en el que 316 pacientes con carga viral < 200 copias/ml mantenida durante más de dos años, fueron aleatorizados a recibir el mismo tratamiento que previamente tomaban, es decir, AZT + 3TC + indinavir, o bien una simplificación del mismo consistente en AZT + 3TC o en indinavir sólo. La tasa de fracaso terapéutico (carga viral > 200 copias/ml) fue del 23 % en ambos tipos de tratamiento simplificado, frente al 4 % de los pacientes que continuaron con el tratamiento completo (Havlir et al. 1998).

Por tanto, pese a lo atractiva que teóricamente resulta la simplificación, su aplicabilidad es problemática, especialmente en los pacientes con carga viral basal más alta. Quizás la única modalidad de este tipo de tratamiento con alguna posibilidad es la combinación de dos IP. El éxito logrado con estos fármacos en el tratamiento de rescate (véase la sección correspondiente de este capítulo) le confiere alguna posibilidad en la simplificación. Así, en el estudio Prometheus, pacientes que no habían recibido ningún tratamiento previo o que al menos nunca habían tomado IP ni d4T fueron aleatorizados a recibir saquinavir/ritonavir con o sin d4T. Tras 48 semanas, en el análisis de los datos de los pacientes realmente tratados, el 88 % frente al 91 % tenían una carga viral < 400 copias/ml. No obstante, en pacientes con carga viral basal alta, el tratamiento con únicamente los dos IP fue poco eficaz (Gisolf et al. 2000).

Inicio gradual del TARGA

En el tratamiento de la infección por el VIH, todos los componentes del TARGA deben iniciarse al mismo tiempo. Algunos estudios han investigado la conveniencia de introducir los distintos fármacos paulatinamente, pero desde al menos 1996, esa modalidad de introducción del tratamiento es considerada inadecuada. En el estudio Merck 035, se obtuvieron diferencias importantes entre los pacientes que iniciaron el tratamiento con tres fármacos simultáneamente y los que lo iniciaron con dos fármacos (Gulick et al. 1998). El estudio CNA3003 (Ait-Khaled 2002) proporciona conclusiones similares: 173 pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, fueron aleatorizados a recibir, en doble ciego, AZT + 3TC + ABC o AZT + 3TC. A las 16 semanas, los pacientes que tomaban el segundo tratamiento podían cambiar al triple tratamiento, en abierto, o bien podían incorporar otros antirretrovirales, si su carga viral era > 400 copias/ml. También a las 16 semanas, la carga viral era > 400 copias/ml en el 10 % de los pacientes que tomaban triple terapia, frente al 62 % de los que tomaban la doble terapia. Y además, 37 pacientes del grupo de la biterapia, frente a 3 pacientes del grupo de la triple terapia habían adquirido la mutación M184V. Aunque ABC siguió siendo eficaz en la mayoría de casos en que fue añadido, este estudio pone de manifiesto cómo de rápido pueden aparecer mutaciones que confieren resistencia.

Así pues, iniciar el TARGA de un modo gradual, con la intención de hacer más llevaderos los efectos secundarios o con cualquier otro objetivo, es inadecuado e incluso peligroso.

Sexta parte: Motivos para cambiar el tratamiento

Introducción

Existen tres motivos principales para cambiar el TARGA:

1. Fracaso virológico.
2. Efectos secundarios agudos
3. Efectos secundarios a largo plazo

Los cambios de tratamiento son frecuentes, especialmente en los primeros dos años. Solamente en el primer año son necesarias modificaciones del TARGA en aproximadamente la mitad de pacientes. En una cohorte inglesa, el 44 % de sujetos había modificado su tratamiento a los 14 meses del inicio del mismo (Mocroft et al. 2001); en un estudio alemán, el 53 % de pacientes había cambiado de fármacos tras un año, la mayoría de las veces por efectos secundarios (Fätkenheuer et al. 2001).

Cambio de tratamiento por fracaso virológico

Los cambios de tratamiento debidos al fracaso virológico requieren cierta experiencia por parte del médico y deben realizarse con sumo cuidado. Ante una propuesta de cambio de tratamiento los pacientes suelen mostrarse escépticos, y por tanto hay que explicarles cuidadosamente los motivos. La insuficiente respuesta virológica o el rebrote significativo de la carga viral suponen riesgo de desarrollo de resistencias por parte del VIH, que a su vez pueden dificultar todavía más el tratamiento en el futuro, por tanto, a los pacientes que se encuentren en esa situación se les deberá cambiar el TARGA lo más pronto posible. Cuanto más se tarde en cambiar el tratamiento, mayores serán las dificultades para encontrar un tratamiento eficaz. Una carga viral detectable, por ejemplo superior a 50 copias/ml, ya significa insuficiente respuesta al tratamiento. Algunos clínicos dan por aceptables cifras de carga viral de hasta 500 o incluso 1.000 copias/ml, sin embargo en pacientes con buena adherencia y para los que hay opciones terapéuticas, esto no parece muy razonable, y lo recomendable en general es tratar de obtener una carga viral indetectable. Muchas veces los pacientes son reacios al cambio de tratamiento porque se encuentran asintomáticos, pero obviamente ese no es un argumento válido para mantener un TARGA ineficaz.

En pacientes con carga viral indetectable, que presentan progresión clínica o deterioro inmunológico no se sabe en la actualidad si está justificado un cambio de TARGA o no. Probablemente otro TARGA diferente no consiga detener

tampoco el deterioro clínico o inmunológico, ya que si la carga viral es negativa, este tipo de tratamiento ya no puede hacer más.

La falta de negativización de la carga viral puede deberse a varios motivos, y con frecuencia genera incertidumbres, que deben abordarse de un modo individual en cada paciente.

Motivos de la falta de negativización de la carga viral

Una carga viral detectable no necesariamente significa que se han desarrollado resistencias. Por el contrario puede indicar que los niveles plasmáticos de los fármacos son insuficientes: su monitorización es muy deseable en estos casos, si está disponible. La falta de adherencia es otra causa frecuente: debe indagarse si el TARGA que toma el paciente le plantea problemas, por ejemplo debido al excesivo número de pastillas, a las interacciones con los alimentos, a los horarios de las distintas tomas, etc. Una causa común de falta de adherencia es la depresión. En cualquier caso, conviene informar al paciente del riesgo de desarrollo de resistencias por parte del VIH en caso de insuficiente adherencia.

Vulnerabilidad del TARGA

No todos los antirretrovirales presentan el mismo grado de persistencia de la actividad frente al VIH. El virus desarrolla resistencia con especialidad facilidad a los ITINAN y a lamivudina, aunque este es un problema con todos los antirretrovirales. Las resistencias cruzadas entre medicamentos del mismo grupo, especialmente entre los ITINAN, son comunes. Por otra parte, cuanto más alta es la carga viral al modificar el tratamiento, más difícil es que el mismo sea eficaz. Por ese motivo, lo recomendable es realizar los cambios de tratamientos lo más pronto posible, una vez se ha comprobado que no son eficaces.

Opciones para el cambio de tratamiento y consecuencias de la modificación del TARGA en los pacientes

Cuantas más opciones terapéuticas existan para un paciente, más pronto debe realizarse el cambio de un TARGA ineficaz. En general se recomienda cambiar al menos dos de los componentes del TARGA al mismo tiempo. Siempre que sea posible tales cambios se realizarán de acuerdo con los resultados de los tests de resistencias. No obstante, en algunos supuestos (carga viral detectable, pero cerca del límite de detección), una opción aceptable es simplemente la intensificación del tratamiento, por ejemplo con ABC o un ITINAN.

Sin embargo existen pacientes para los que las opciones terapéuticas son muy limitadas, y ni siquiera la intensificación es factible. Un ejemplo sería el de un sujeto que ha tomado previamente numerosos tratamientos y que está tomando una combinación que incluye fármacos de todos los grupos. En estos casos, obviamente el objetivo de la carga viral indetectable no es realista (véase la Octava parte de este capítulo "Tratamiento de rescate").

Cambio de tratamiento por efectos secundarios agudos

No todos los efectos secundarios requieren el cambio del TARGA. Debe tenerse bien presente que el número de fármacos disponible es limitado, y por tanto deben realizarse cambios únicamente cuando sean imprescindibles. Habitualmente los trastornos gastrointestinales, que ocurren durante las primeras semanas con una buena parte de los antirretrovirales, no son peligrosos y a menudo pueden tratarse fácilmente o incluso ceden espontáneamente sin necesidad de retirar el medicamento responsable. Algo similar ocurre con otros efectos secundarios. Sin embargo, existen otros efectos adversos más severos que sí que obligan a suspender el tratamiento; entre ellos figuran:

- La diarrea intensa, que persiste a pesar de tratamiento sintomático, por ejemplo con loperamida (generalmente se debe a nelfinavir, saquinavir o ritonavir).
- Las náuseas intensas, que persisten a pesar de tratamiento sintomático, por ejemplo con metoclopramida, o que provocan pérdida de peso (generalmente se deben a AZT o ddl).
- Anemia intensa (por AZT).
- Pancreatitis (por ddl y quizás por lopinavir/r).
- Acidosis láctica (más frecuentemente por ddl + d4T, pero también por otros ITIAN).
- Reacciones alérgicas que provocan fiebre, exantema, enantema, etc. (por ABC, ITINAN o amprenavir).
- Nefrolitiasis, cólicos renales e insuficiencia renal (por indinavir).
- Hepatotoxicidad con elevación de las transaminasas por encima de 100 UI/l (principalmente por nevirapina y ritonavir).

Cambio de tratamiento por efectos secundarios a largo plazo: lipodistrofia

En los últimos años, en una buena parte de pacientes que toman TARGA, se han sustituido los IP por ITINAN o incluso por un tercer ITIAN (véase la revisión de: Murphy y Smith 2002). Estas modificaciones, en la mayor parte de los casos, tienen como objetivo evitar los efectos secundarios metabólicos que poseen los IP o simplificar los tratamientos para facilitar la adherencia. En los dos últimos años en los distintos congresos celebrados se han presentado numerosos estudios en los que se evaluaba este cambio de tratamiento. En la tabla 2.15 se resumen algunos estudios de este tipo realizados con muestras aleatorizadas.

La impresión global es que el cambio de TARGA con IP a TARGA con ITINAN es seguro desde el punto de vista de la eficacia inmunológica y virológica. La calidad de vida generalmente mejora con tal cambio. Sin embargo hay que tener en cuenta los efectos secundarios: nevirapina ocasiona exantemas o hepatotoxicidad en el 5 al 10 % de pacientes, y efavirenz ocasiona frecuentes trastornos del sistema nervioso central. Los niveles de lípidos mejoran con

nevirapina, mientras que ese efecto beneficioso parece mucho menor con efavirenz. No está claro si la lipodistrofia mejora o no al realizarse este tipo de cambio en el tratamiento. Finalmente señalar que las modalidades de TARGA con tres ITIAN parece que conllevan un mayor riesgo de fracaso virológico que las otras modalidades, especialmente en pacientes que han recibido otros tratamientos previamente y en pacientes con resistencias a los ITIAN.

Tabla 2.15. Estudios aleatorizados en los que se avalúa el cambio de IP a otros antirretrovirales *.

Fuente	n	Sustituto del IP	Semanas de seguimiento	Efecto del cambio sobre la carga viral	Efecto del cambio sobre los lípidos y la lipodistrofia
Barreiro 2000	135	Nevirapina	24	Beneficioso	Los lípidos no varían, la lipodistrofia mejora
Martinez 2001	93	Efavirenz	No disponible	Tendencia hacia perjudicial	Los lípidos mejoran en parte, la lipodistrofia mejora, la lipoatrofia empeora
Becker 2001	346	Efavirenz	48	Beneficioso	Los lípidos no varían, la lipodistrofia mejora
Carr 2001	81	ABC + nevirapina + adefovir + hidroxiurea	24	No significativo	Los lípidos mejoran, la lipodistrofia mejora, la lipoatrofia empeora
Clumeck 2001	211	ABC	24	Beneficioso	Los lípidos mejoran
Ruiz 2001	106	Nevirapina	48	No significativo	Los lípidos mejoran, la lipodistrofia no varía
Negredo 2002	77	Nevirapina o efavirenz	48	No significativo	Los lípidos mejoran sólo con nevirapina, la lipodistrofia no varía
Opravil 2002	163	ABC	84	Tendencia hacia perjudicial	Los lípidos mejoran
Fisac 2002	92	Nevirapina o efavirenz o ABC	48	Tendencia hacia perjudicial con ABC, similar con los otros	Los lípidos mejoran con nevirapina, la lipodistrofia no varía

* En todos los estudios la comparación se realiza con pacientes en los que se continúa el tratamiento con IP. Todos los estudios son de diseño abierto. Al cambiar el tratamiento, todos los pacientes habían estado tomando IP durante al menos varios meses y tenían la carga viral indetectable. En todos los estudios en que se evaluaba la calidad de vida, la misma mejoraba al cambiar el tratamiento.

Séptima parte: Cómo cambiar el tratamiento

El cambio de tratamiento por efectos secundarios plantea pocos problemas. Simplemente, el fármaco sospechoso de causar el efecto adverso se sustituye por otro del mismo grupo. Sin embargo en ocasiones no es tan sencilla la solución, ya que los fármacos alternativos pueden estar desaconsejados por motivos de toxicidad o de resistencias. En algunos casos la aparición de efectos secundarios puede aprovecharse para simplificar el tratamiento. En el cambio de tratamiento por fracaso virológico se aplican, en general, los mismos criterios que se utilizan para iniciar el tratamiento. Deben tenerse en cuenta circunstancias importantes como la adherencia, la dosificación de los fármacos, la posible existencia de enfermedades intercurrentes y las posibles interacciones de los antirretrovirales con otros medicamentos. Otros detalles a tener en cuenta son los tratamientos que previamente han tomado los pacientes y los resultados de los tests de resistencias si están disponibles. Al realizar un cambio del TARGA por fracaso virológico, para maximizar las posibilidades de éxito, es fundamental tener en cuenta dos principios básicos:

- Cuanto antes se efectúe el cambio mejor.
- Cuántos más fármacos se cambien al mismo tiempo mejor.

En algunos casos, para obtener un mayor beneficio terapéutico, es recomendable prescribir los fármacos siguiendo una secuencia determinada, que trata de aprovechar los distintos perfiles de resistencias de cada medicamento. En la tabla 2.16 figuran algunas de esas recomendaciones.

Tabla 2.16. Cambios de fármacos recomendables cuando existen determinadas mutaciones (modificado de Soriano 2000).

Fármaco que estaba tomando	Mutación causante de resistencia	Fármaco que es recomendable prescribir
Nelfinavir	D30N	Otros IP
Nelfinavir	L90M	No usar saquinavir; usar un nuevo IP potenciado, especialmente lopinavir con ritonavir
Nevirapina	Y181C	Efavirenz
Nevirapina	K103N	No usar otros ITINAN
Estavudina	Ninguna	AZT
Estavudina	215, 41	ddl, 3TC
Estavudina	Múltiples resistencias	ddl

Si la carga viral no es muy alta, el éxito terapéutico es más fácil de conseguir, incluso con sencillos cambios, sobre todo si la modificación se realiza pronto. Por ejemplo, si un paciente estaba tomando un TARGA convencional consistente en dos ITIAN más un ITINAN, y tiene una carga viral de alrededor de 1000 copias/ml, probablemente con la simple adición de ABC o tenofovir es suficiente para conseguir negativizar la carga viral. En un estudio controlado con placebo, realizado con pacientes que estaban tomando TARGA y tenían una carga viral entre 400 y 5.000 copias/ml, el 41 % de los sujetos a los que se añadió ABC consiguió una carga viral inferior a 400 copias/ml tras 48 semanas de seguimiento (Katlama et al. 2001). En otro estudio, la adición de tenofovir al TARGA que los pacientes estaban tomando previamente consiguió reducir la carga viral en 0,62 \log_{10} (Schooley et al. 2002). Los resultados probablemente son mejores si la modificación del tratamiento se realiza con cargas virales más bajas, por ejemplo, con 500 copias/ml en vez de 5.000 copias/ml. No obstante, por ahora no existen estudios controlados que evalúen esta posibilidad. En pacientes que previamente sólo han sido tratados con ITIAN, especialmente si los han recibido durante mucho tiempo, la estrategia de añadir un sólo fármaco casi siempre fracasa, debido a la existencia de múltiples resistencias. En estos casos lo mejor es cambiar a un TARGA completamente nuevo. Dos estudios aleatorizados, y en parte con doble ciego, han mostrado que el mayor beneficio se obtiene cambiando a un ITINAN más un IP más al menos un nuevo ITIAN. Tanto nelfinavir más efavirenz, como indinavir más efavirenz han mostrado eficacia en este tipo de modificación del tratamiento (Albrecht et al. 2001, Haas et al. 2001). Por otra parte, en pacientes tratados previamente con TARGA basado sólo en ITIAN o basado en ITIAN más ITINAN, el nuevo TARGA debe incluir IP. En la tabla 2.17 figuran algunos cambios de tratamiento recomendables cuando no se hallan disponibles los resultados de los tests de resistencias a los antirretrovirales. Cuando fracasa el TARGA basado en IP, la alternativa es el tratamiento de rescate (véase la Octava parte de este capítulo "Tratamiento de rescate").

Tabla 2.17. Cambios de tratamiento recomendables en pacientes en los que no se hallan disponibles los resultados de los tests de resistencias *.

Tratamiento que ha fracasado	Carga viral (copias/ml)	Tratamiento probablemente eficaz
Tres ITIAN	50-500	Dos nuevos ITIAN más tenofovir más un ITINAN
Tres ITIAN	>500	Dos nuevos ITIAN más un ITINAN (quizás más un IP)
Dos ITIAN más un ITINAN	50-500	Tres ITIAN más tenofovir más continuar con un ITINAN
Dos ITIAN más un ITINAN	>500	Dos nuevos ITIAN más un IP (más un ITINAN dependiendo de las resistencias)
Dos ITIAN más un IP	50-500	Quizás un nuevo IP potenciado o el mismo IP potenciado
Dos ITIAN más un IP	> 500	Dos nuevos ITIAN más un ITINAN quizás más tenofovir (quizás más un nuevo IP potenciado o el mismo IP potenciado)
Dos ITIAN más un IP potenciado	< 50	Dos nuevos ITIAN más un ITINAN quizás más tenofovir

* Nota: Los datos existentes para justificar de estos cambios son parciales e insuficientes en muchos casos. Otras modificaciones, o simplemente esperar y observar, puede ser adecuado en algunos casos.

Octava parte: Tratamiento de rescate

Introducción

El concepto de tratamiento de rescate no está muy bien definido. En la actualidad se utiliza con frecuencia tanto en la enfermedad por el VIH como en oncología para referirse a varias situaciones distintas. Algunos clínicos hablan de rescate únicamente cuando han fracasado todas las clases de tratamiento, mientras que otros hablan de rescate simplemente para referirse a modalidades de tratamiento de segunda línea. Por tanto no existe un consenso definido al respecto. Nosotros consideraremos tratamiento de rescate a todo

aquel que se prescriba tras el fracaso de al menos una modalidad de TARGA que incluya un IP.

Investigar sobre nuevas estrategias de tratamiento de rescate es muy problemático, ya que es muy difícil encontrar grupos de pacientes suficientemente amplios y homogéneos para ser estudiados. Existen muchos pacientes con múltiples resistencias a los antirretrovirales y por tanto candidatos al tratamiento de rescate, sin embargo cada paciente tiene una historia diferente de tratamientos previos y un perfil diferente de resistencias, lo cual supone condiciones basales muy variadas de cara al tratamiento de rescate. En cualquier gran hospital pueden utilizarse 20 o más modalidades diferentes de TARGA. Por tanto la creación de grupos uniformes es casi imposible, y por ello se han realizado muy pocos estudios aleatorizados que evalúen la terapia de rescate. En los últimos tiempos se han iniciado algunos estudios amplios para tratar de evaluar este aspecto del tratamiento de la infección por el VIH. En el estudio OPTIMA (OPTions In the Management with Antiretrovirals) están evaluándose en la actualidad diferentes estrategias, como el mega-TARGA o la interrupción estructurada del tratamiento durante tres meses, en 1.700 pacientes antes de iniciar una nueva modalidad de TARGA. Sus conclusiones todavía tardarán tiempo en estar disponibles. Por ello, mientras tanto, la única referencia disponible son los resultados de algunos estudios no controlados, realizados con 20 a 100 pacientes cada uno de ellos. Una conclusión sí que puede extraerse de estos estudios: cuanto más alta es la carga viral en los pacientes en los que fracasa el tratamiento, menores son las posibilidades de obtener éxito con el siguiente tratamiento (Chavanet et al. 2001, Deeks et al. 1999, Hall et al. 1999, Paredes et al. 1999, Mocroft et al. 2001). Es decir, cuanto más tiempo ha tenido el virus para desarrollar resistencias, más difícil es controlarlo.

Además, varios estudios han puesto de manifiesto que, de los pacientes que fracasan con un TARGA que incluye un IP, normalmente sólo un 20 a un 50 % consiguen negativizar la carga viral con un TARGA diferente que incluye un IP potenciado, como ritonavir/saquinavir (Deeks et al. 1998, Fätkenheuer et al. 1999, Hall et al. 1999, Paredes et al. 1999). En la tabla 2.18 se resumen estos estudios. Según algunos resultados, la respuesta a ritonavir/saquinavir es algo mejor cuando el TARGA anterior contenía nelfinavir (Tebas et al. 1999); ello se debe probablemente a la mutación D30N, específica de nelfinavir.

Tabla 2.18. Resumen los estudios aleatorizados existentes que evalúan la respuesta al tratamiento de rescate.

Autor	N	Tratamiento previo	Tratamiento de rescate	Semanas de seguimiento	Respuesta de la carga viral	Éxito terapéutico (%)
Hammer 2002	481	1 a 3 IP	a) ABC + efavirenz + amprenavir + adefovir b) ídem + 2 IP	24	< 200	a) 23 % b) 35 %
Gulick 2000	277	Indinavir, ningún ITINAN	a) ritonavir/saquinavir + delavirdina b) ritonavir/saquinavir + adefovir c) ritonavir/saquinavir + delavirdina + adefovir d) nelfinavir + saquinavir + delavirdina e) nelfinavir + saquinavir + adefovir f) nelfinavir + saquinavir + delavirdina + adefovir	16	< 500	a) 33 % b) 20 % c) 31 % d) 47 % e) 16 % f) 36 %
Jensen-Fangel 2001	56	1 IP, ningún ITINAN	a) 2 ITIAN + nelfinavir b) ídem + nevirapina	36	< 200	a) 22 % b) 52 %
Raguin 2002	37	IP, ITINAN	a) lopinavir/r + amprenavir b) ídem + ritonavir	26	< 50	a) 32 % b) 61 %

Éxito terapéutico significa carga viral por debajo del límite de detección en un momento determinado. Todos los pacientes habían tomado ITIAN durante mucho tiempo.

El ACTG 398 es el estudio aleatorizados más amplio de todos los que evalúan el tratamiento de rescate (Hammer et al. 2002). Un total de 481 pacientes que previamente han recibido numerosos tratamientos y que poseen una carga viral > 1,000 copias/ml son aleatorizados a añadir a su tratamiento un IP (que depende del tratamiento previo en cada caso) o nada. Las conclusiones que se obtuvieron fueron similares a las de estudios anteriores: sólo el 31 % de

pacientes lograron una carga viral < 200 copias/ml a las 24 semanas de seguimiento. Los pacientes que recibieron dos IP lograron dicha respuesta más frecuentemente que los que recibieron menos de dos IP (35 % frente a 23 %). En líneas generales, la respuesta al tratamiento de rescate fue escasa hasta que apareció lopinavir/r (véase la revisión que aparece en: Battegay et al. 1999).

Tratamiento de rescate con lopinavir/r

La conveniencia o no de usar lopinavir/r (Kaletra®) en pacientes no tratados previamente puede ser discutible. Sin embargo, sin lugar a dudas, la introducción de este fármaco ha supuesto un importante paso adelante en el tratamiento de rescate. Aunque lopinavir/r puede ocasionar dislipemias, es con diferencia el mejor preparado existente para el tratamiento de rescate. Posee importantes barreras contra las resistencias (Kempf et al. 2001), y de su empleo pueden beneficiarse incluso los pacientes que han recibido previamente muchos otros tratamientos. Por tanto, parece razonable utilizar lopinavir/r en modalidades de tratamiento diseñadas para pacientes en los que previamente han fallado otras modalidades de TARGA con otros IP. A menudo la respuesta es sorprendentemente buena, incluso en pacientes con cargas virales muy altas (Boffito et al. 2002). Al menos 5 mutaciones, y a veces hasta 8, son necesarias para que lopinavir/r falle (Kempf et al. 2001, Masquelier et al. 2002). En 70 pacientes que habían fracasado con modalidades de TARGA que incluían otros IP, se logró un impresionante descenso medio de la carga viral de 1,4 log₁₀ dos semanas después de sustituir el IP previo por lopinavir/r (Benson et al. 2002). Véase la tabla 2.19.

Tabla 2.19. Ejemplo de la eficacia del tratamiento de rescate con lopinavir/r.

Fecha	Tratamiento	Linfocitos CD4	Carga viral
Marzo de 1993	AZT	320	No disponible
Enero de 1995	AZT + ddC	190	No disponible
Mayo de 1996	AZT + 3TC + saquinavir	97	No disponible
Febrero de 1997	D4T + 3TC + indinavir	198	126.500
Agosto de 1997	ídem	165	39.500
Marzo de 1998	ddl + d4T + saquinavir/ritonavir + hidroxiurea	262	166.000
Septiembre de 1998	ddl + d4T + saquinavir/ritonavir + hidroxiurea	238	44.000
Julio de 2000	AZT + 3TC + nevirapina + lopinavir/r	210	186.000
Octubre de 2000	ídem	385	< 50
Octubre de 2002	ídem	685	< 50

Este ejemplo es ilustrativo de varios fenómenos: la insuficiente respuesta a nuevos tratamientos después del fracaso de tratamientos basados en IP; la insuficiente supresión de la carga viral durante dos años mientras sorprendentemente permanecía estable el recuento de linfocitos CD4; y finalmente la excelente y prolongada respuesta a lopinavir/r, tras más de cuatro años de subóptima eficacia del tratamiento a pesar de estar basado en IP. En este caso también es posible que existiera susceptibilidad aumentada a los ITIAN (véase más abajo). Al cambiarse el tratamiento a lopinavir/r, se había desarrollado resistencia genotípica y fenotípica a varios ITIAN e IP.

Tratamiento de rescate con potenciación de dos IP

Otra alternativa para el tratamiento de rescate es la potenciación simultánea de dos IP con dosis bajas de ritonavir, como las que existen en lopinavir/r (Kaletra®). Generalmente, uno de los IP potenciados es lopinavir y el otro es saquinavir, amprenavir o indinavir. Estudios *in vitro* sugieren que existe sinergia entre lopinavir y saquinavir, por tanto esa sería la combinación de IP más adecuada para ser potenciada (Molla et al. 2002). Según algunos estudios farmacocinéticos, la mini-dosis de ritonavir existente en Kaletra® parece suficiente para potenciar una dosis de saquinavir de 1000 mg cada 12 horas (Stephan et al. 2002). Por otra parte, se han observado interacciones farmacocinéticas desfavorables entre amprenavir y lopinavir/r (Back et al. 2002), si bien, con una dosis extra de 200 mg de ritonavir pueden conseguirse niveles aceptables tanto de amprenavir como de lopinavir (Raguin et al. 2002). En un pequeño estudio observacional se comprobó que la respuesta a la combinación lopinavir/r + saquinavir era mejor que la conseguida con lopinavir/r + amprenavir (Zala et al. 2002). En un estudio alemán realizado con pacientes que habían recibido previamente muchos tratamientos (9 de mediana), y a los que se les modificaba el tratamiento por diferentes motivos (resistencias, toxicidad, etc.), al instaurar una terapia que incluía lopinavir/r + saquinavir, 19 de 33 pacientes lograban una carga viral inferior a 50 copias/ml, tras 24 semanas de seguimiento (Staszewski et al. 2002); algunos de esos pacientes habían interrumpido sus tratamientos antes de comenzar el tratamiento de rescate con IP potenciados.

Mega-TARGA y giga-TARGA

Aplicando el principio “cuanto más, mejor”, varios estudios han mostrado que diferentes modalidades de tratamiento intensivo, denominadas mega-TARGA o giga-TARGA, pueden ser eficaces en algunas circunstancias. Con combinaciones de hasta 5 o 6 antirretrovirales se logró negativizar la carga viral en porcentajes de pacientes que oscilaron entre el 22 y el 52 % (Grossman et al. 1999, Miller et al. 2000, Montaner et al. 2001, Piketty et al. 2002, Youle et al. 2002), aunque se trata de estudios no controlados y realizados con metodología discutible.

No está claro si la interrupción del tratamiento previo, antes de iniciar el mega-TARGA o giga-TARGA, proporciona algún beneficio. En el estudio GIGHAART (Katlama et al. 2002) se evaluó a un grupo de pacientes que previamente había recibido muchos tratamientos y que presentaba una enfermedad por el VIH avanzada (< 100 linfocitos CD4/mm³, > 50.000 copias/ml de carga viral). Se administró a todo el grupo modalidades de mega-TARGA con 7 u 8 fármacos: 3 o 4 ITIAN, hidroxiurea y 3 IP. Antes de iniciar este tratamiento intensivo, en una parte de los pacientes se interrumpió el tratamiento previo durante un periodo de hasta 8 semanas y en otra parte no se interrumpió. En los pacientes en los que se interrumpió el tratamiento previo, la eficacia a las 24 semanas de seguimiento fue significativamente mayor, de modo que la carga viral se redujo en 1,08 log₁₀; mientras que en los pacientes en los que no se interrumpió el tratamiento la reducción fue de 0,29 log₁₀. Este resultado resulta llamativo, pero necesita ser confirmado en más estudios, antes de poderse considerar definitivo.

Por ahora existen muchas incertidumbres en torno al mega-TARGA. Los autores más críticos opinan que este tipo de tratamiento es inadmisiblemente tóxico como para poder considerarse su empleo de modo sistemático. En cualquier caso, este tipo de terapia debe ser individualizada. Su mayor o menor eficacia depende de al menos tres factores: resistencias, niveles plasmáticos y adherencia. Esta última es siempre problemática con un modo de tratamiento tan complicado como este. Por ello, sólo debe ofrecerse el mega-TARGA a pacientes suficientemente informados y bien dispuestos a tomarlos. Otro problema importante con estos regimenes es el de las interacciones, muy difíciles de prever y controlar. Por tanto, siempre que sea posible, se determinarán los niveles plasmáticos de los distintos fármacos, para comprobar que se hallan en rango terapéutico. A pesar de ello, cabe señalar que la mayoría de IP pueden combinarse entre ellos con relativa seguridad, sin causar interacciones que supongan gran riesgo de toxicidad (van Heeswijk et al. 2001, Eron et al. 2001).

Independientemente de que se prescriba o no mega-TARGA o giga-TARGA, en algunos pacientes el objetivo principal del tratamiento antirretroviral, es decir, la negativización de la carga viral, no es alcanzable. A veces no hay más remedio que conformarse con bastante menos, y esperar a que aparezcan nuevos fármacos que ofrezcan más alternativas. Entre estos preparados pueden figurar tipranavir o los inhibidores de la fusión. Es conveniente que estos pacientes sean controlados en centros de referencia, en los que los nuevos fármacos suelen estar disponibles más pronto, y donde los clínicos están más habituados a tratar a ese tipo de enfermos. En cualquier caso, debe evitarse en la medida de lo posible, la "monoterapia encubierta", es decir, añadir al tratamiento cada medicamento nuevo que va apareciendo sin realizar simultáneamente más cambios. Siempre que se modifique el tratamiento, conviene cambiar al menos dos fármacos de modo simultáneo.

Hipersusceptibilidad a los ITINAN

Las cepas virales se consideran hipersusceptibles a los fármacos si la concentración inhibitoria del 50 % (IC₅₀) de dichos fármacos para tales virus es menor que la obtenida para los virus nativos en los tests de resistencias. Por ahora no existe una explicación desde el punto de vista bioquímico para este fenómeno. Ocurre raras veces con los ITIAN, pero bastante frecuentemente con los ITINAN, especialmente en virus que han desarrollado mutaciones de las que confieren resistencias a los ITIAN. La hipersusceptibilidad a los ITINAN se describió por primera vez en enero de 2000, al comprobarse que, en los pacientes no tratados previamente con fármacos de este grupo, el tratamiento de rescate con los mismos era particularmente eficaz (Whitcomb 2000). Desde entonces, varios estudios prospectivos han confirmado la existencia de este fenómeno (Albrecht et al. 2001, Haubrich et al. 2002, Katzenstein et al. 2002, Mellors et al. 2002). En un análisis de más de 17.000 muestras de sangre publicado recientemente, la prevalencia de hipersusceptibilidad en pacientes no tratados previamente con ITIAN era del 5 % para delavirdina, del 9 % para efavirenz y del 11 % para nevirapina. Mientras que en pacientes tratados previamente con ITIAN era del 29 % para delavirdina, del 26 % para efavirenz y del 21 % para nevirapina (Whitcomb et al. 2002). Los pacientes con hipersusceptibilidad a los ITINAN parecen tener una mejor respuesta virológica. De 177 pacientes que habían recibido muchos tratamientos previamente, aunque ninguno con ITINAN, el 29 % exhibió hipersusceptibilidad para uno o más ITINAN (Haubrich et al. 2002). En este estudio, 109 pacientes recibieron un régimen terapéutico nuevo que incluía un ITINAN; en los sujetos con hipersusceptibilidad se obtuvieron mejores resultados. A los 12 meses la carga viral fue significativamente más baja ($-1,2 \log_{10}$ frente a $0,8 \log_{10}$), y el recuento de linfocitos CD4 fue mayor.

Así pues, aunque por ahora se desconocen los fundamentos moleculares de este fenómeno, sus consecuencias son claras. Y por tanto, los pacientes con mutaciones para los ITIAN que no presentan resistencia a los ITINAN, deben recibir modalidades de TARGA que incluyan algún fármaco de este grupo.

Consideraciones prácticas sobre el tratamiento de rescate

- Antes de iniciar un tratamiento de rescate, deben documentarse todos los tratamientos que previamente ha tomado el paciente. Si ello no resulta posible, está indicado realizar un test de resistencias, recordando que este test no debe realizarse cuando el paciente ha interrumpido el tratamiento.
- Al prescribir un tratamiento de rescate nuevo deben utilizarse, siempre que sea posible, fármacos nuevos, no usados previamente. Debe vigilarse la posible aparición de efectos secundarios.
- No debe esperarse demasiado a cambiar un TARGA que no funciona. Ello únicamente sirve para que el VIH tenga más posibilidades de

hacerse resistente. Cuanto más alta es la carga viral al cambiar el tratamiento, menores son las posibilidades de que el mismo resulte eficaz.

- Entre los mejores preparados para el tratamiento de rescate figuran lopinavir/r, y otros IP, como saquinavir, potenciados.
- En pacientes que no han tomado previamente ITINAN deben prescribirse preparados de este grupo si no existen resistencias. En pacientes que sí que han tomado previamente ITINAN o que tienen resistencias a los mismos, es mejor evitarlos.
- No todos los pacientes están bien predispuestos para tomar mega-TARGA o giga-TARGA.
- Debe transmitirse al paciente la idea de que prácticamente hay alternativas terapéuticas para todos los casos. Entre los productos más nuevos o próximos a aparecer figuran los inhibidores de la fusión, tipranavir o TMC125. En determinados casos puede ser una buena idea “hibernar”, es decir, esperar unos meses a que aparezcan nuevos fármacos.
- Debe tenerse cuidado con la utilización de los nuevos fármacos como monoterapia encubierta, es decir, la modificación de un tratamiento simplemente con la adición de un fármaco nuevo. Siempre que sea posible se cambiarán al menos dos fármacos al mismo tiempo.

Novena parte: Interrupción del tratamiento

Introducción

La interrupción del tratamiento antirretroviral en pacientes bien controlados es uno de los temas que más interés ha suscitado en los últimos años en el control de la infección por el VIH. El concepto de interrupción ha creado cierta confusión, ya que puede referirse a distintas estrategias:

- Interrupción estructurada del tratamiento
- Tratamiento estructurado intermitente
- “Vacaciones” en la toma del tratamiento
- Cumplimiento irregular del tratamiento, e
- Interrupción permanente del tratamiento

Es importante diferenciar bien entre todas estas posibilidades, ya que las diferencias entre ellas son substanciales. En general, el término “estructurado” se refiere a que existe algún control por parte del médico sobre cuándo se produce la interrupción o cuándo se administra el tratamiento.

La justificación y los objetivos de la interrupción del tratamiento también pueden ser muy variados. Pero siempre que se plantee una interrupción deben considerarse sus posibles ventajas e inconvenientes, y deben clarificarse los motivos de la interrupción, entre los que pueden figurar:

- La voluntad del paciente

- Mejorar la actitud del paciente hacia la infección por el VIH
- Reducir los efectos secundarios de los fármacos
- La óptima situación inmunológica
- El diseño de una estrategia completa de tratamiento de rescate

La mayoría de interrupciones del tratamiento ocurren al margen de las recomendaciones realizadas por el médico, independientemente de que a este le parezcan bien o no. Oponerse categóricamente a la interrupción significa en muchos casos estar al margen de la realidad del tratamiento. A continuación estudiaremos las ventajas y los inconvenientes de la interrupción del TARGA, en pacientes con infección por el VIH crónica. En el capítulo 1 se realizan algunos comentarios en torno a la interrupción del tratamiento en la infección aguda por el VIH.

Respuesta de la carga viral y de los linfocitos CD4 a la interrupción del tratamiento

Casi todos los pacientes que interrumpen el tratamiento experimentan un rebrote de la carga viral unas pocas semanas después. Esto ocurre incluso en pacientes que han mantenido una carga viral indetectable durante años (Davey et al. 1999, Chun et al. 2000). Ese rebrote de la carga viral generalmente es ya detectable a los 10 o 20 días de la interrupción (Davey et al. 1999, Harrigan et al. 1999, Garcia et al. 1999). El periodo estimado de duplicación de la carga viral es de 1,6 a 2,0 días. La variación de la carga viral en el sistema nervioso central es paralela a la del plasma (Garcia et al. 1999, Neumann et al. 1999, Smith et al. 2001). Probablemente ocurre algo similar en el semen o en las secreciones vaginales. Por tanto, los pacientes que interrumpen el tratamiento deben estar informados del mayor riesgo de transmisión del VIH que poseen. Ocasionalmente el rebrote inicial de la carga viral es muy acusado (De Jong et al. 1997, Birk et al. 2001). Pero lo más habitual es que vaya ascendiendo poco a poco durante unas cuantas semanas, hasta estabilizarse en los niveles que existían antes de iniciarse el tratamiento (Hatano et al. 2000). La reaparición de virus no puede proceder de reservorios en los que se encuentren en estado latente, sino que, dada la rapidez con que reaparecen, deben proceder de alguna otra población que exista en el organismo (Chun et al. 2000, Ho 2000, Imamichi et al. 2001).

Las interrupciones del tratamiento pueden tener consecuencias inmunológicas desastrosas. El recuento de linfocitos CD4 suele caer a los niveles de antes de iniciar el tratamiento en un breve periodo de tiempo. En un estudio con 68 pacientes, el tiempo estimado para alcanzar los niveles de antes de iniciar el tratamiento fue de 25 semanas (Phillips et al. 2001). Por tanto, todo el beneficio del TARGA se pierde rápidamente. La magnitud de la caída del recuento de linfocitos CD4 varía substancialmente de unos pacientes a otros, pero no es raro que sea de 200 o 300 células por mm^3 . Cuanto más alto es el recuento de linfocitos CD4 alcanzado con el TARGA y más rápido ha sido el ascenso, más rápida es también la caída al suprimir el tratamiento (Sabin et al. 2001, Tebas et al. 2002). La edad también parece influir en esto, de modo que cuanto mayor

es el paciente más probable es que la caída del recuento de linfocitos CD4 sea importante. La pérdida de linfocitos CD4 que se produce al interrumpir el tratamiento se gana después más lentamente al reiniciar el TARGA. En un estudio prospectivo y aleatorizado, se observó una clara desventaja para los pacientes en los que se interrumpió el TARGA. Tras 18 meses de seguimiento, estos pacientes tenían una media de 120 linfocitos CD4 por mm³ menos que los pacientes en los que no se había interrumpido el TARGA (Jaeger et al. 2002).

Riesgos de la interrupción del tratamiento: resistencias y problemas clínicos relacionados

La proliferación de cepas resistentes del VIH es posible en cualquier circunstancia en la que

- exista replicación viral (por ejemplo al tomar un tratamiento de eficacia subóptima), y
- se produzcan mutaciones que proporcionen al virus alguna ventaja para su multiplicación respecto a las cepas nativas del virus

De ese modo, la interrupción del TARGA conlleva riesgo de desarrollo de resistencias, tanto durante el tiempo en que no se toma el tratamiento, como durante las primeras semanas después de su reintroducción, hasta que la carga viral vuelve a estar controlada.

No obstante, en el caso de breves interrupciones del tratamiento, la probabilidad de desarrollo de resistencias no parece muy alta, según las conclusiones del estudio francés COMET, realizado en 1999. En ninguno de los diez pacientes evaluados se produjo resistencia durante la interrupción del tratamiento o durante la reintroducción del mismo, y en todos ellos se logró negativizar de nuevo la carga viral tras la reintroducción (Neumann et al. 1999).

No obstante, existe la posibilidad de que tales interrupciones provoquen la aparición de cepas resistentes que requieran más tiempo para finalmente poder predominar respecto a la población de cepas nativas. Algunos modelos matemáticos sugieren que este riesgo teórico es real, especialmente cuando la carga viral asciende considerablemente (Dorman et al. 2000, Bonhoeffer et al. 2000). Varios estudios recientes han demostrado que las interrupciones repetidas del tratamiento conllevan un riesgo importante de resistencias, especialmente cuando el TARGA contiene ITINAN o 3TC (Martinez-Picado et al. 2002, Metzner et al. 2002, Schweighardt et al. 2002). De cualquier forma, conviene tener en cuenta que todos estos estudios se han realizado sin grupo control, lo cual limita notablemente la validez de sus conclusiones.

En la tabla 2.20 se describe el ejemplo de un paciente asintomático, que interrumpió el TARGA en varias ocasiones, y que finalmente presentó resistencias, probablemente debidas a tales interrupciones.

Tabla 2.20. Ejemplo de desarrollo de resistencias debidas probablemente a las interrupciones del TARGA *.

Fecha	Tratamiento/comentarios	Linfocitos CD4 por mm ³	Carga viral, copias por ml
Junio de 1997	AZT + 3TC + saquinavir	288	67.000
Octubre de 1999	Interrupción del tratamiento/paciente asintomático	540	< 50
Diciembre de 1999	Hipertiroidismo autoinmune	400	63.000
Enero de 2000	AZT + 3TC + nevirapina (+ carbimazol)	260	74.000
Febrero de 2000	Anemia (hemoglobina 7,3 g/dl), se interrumpe el tratamiento otra vez	347	1.500
Marzo de 2000	3TC + d4T + nevirapina (+ carbimazol)	--	--
Abril de 2000	Mutaciones que confieren resistencia K103N, M184V	360	2.400

* Durante la primera interrupción el paciente sufrió un hipertiroidismo autoinmune, cuyo tratamiento provocó anemia intensa, que a su vez obligó a suspender el TARGA. Como consecuencia de todo ello, apareció resistencia frente a los ITINAN y frente a 3TC.

Previamente no se habían descrito fenómenos inmunológicos como el que sufrió este paciente al interrumpir el TARGA.

En ocasiones, al interrumpir el TARGA, se produce un marcado aumento de la carga viral que puede acompañarse de un síndrome retroviral, que se manifiesta con síntomas similares a los de la infección aguda por el VIH, como fiebre, astenia, malestar y adenopatías (Colven et al. 2000, Kilby et al. 2000, Zeller et al. 2001; véase también capítulo 1).

Durante la interrupción del tratamiento, el riesgo de que aparezcan enfermedades oportunistas de las que caracterizan al sida es probablemente bajo. Según datos de la cohorte suiza, dicho riesgo es nulo (Taffe et al. 2002). En otro estudio, tras 18 meses de seguimiento, tampoco se observó más riesgo de desarrollo de sida en 127 pacientes que interrumpieron el tratamiento, que en los 252 paciente que sirvieron de control (Jaeger et al. 2002). Hay que señalar que la mayoría de estos pacientes se hallaba inmunológicamente estable. En otro estudio, con pacientes más inmunodeprimidos, se produjeron varios casos de progresión a sida (Deeks et al. 2001), lo cual fuertemente sugiere que cuanto menor es el recuento de linfocitos CD4 mayor es el riesgo de progresión al interrumpir el TARGA.

Interrupción estructurada del tratamiento a voluntad del paciente, para reducir los efectos secundarios

La interrupción del tratamiento puede tener efectos psicológicos beneficiosos (Tuldra et al. 2001). Con ello, muchos pacientes se sienten aliviados de la carga que supone tener que tomar día tras día los medicamentos. El deseo de los pacientes de interrumpir el tratamiento debe considerarse seriamente, ya que la mayoría de sujetos que expresen esa intención, acabará interrumpiendo el TARGA más pronto o más tarde. Por tanto, mejor que lo interrumpa de un modo controlado y estructurado.

Cuando los lípidos se hallan elevados como consecuencia del TARGA, sus niveles descienden rápidamente al interrumpir el tratamiento (Hatano et al. 2000, Jaeger et al. 2002). Aunque no está claro que esta reducción temporal e intermitente que se produce con la interrupción estructurada del tratamiento haga disminuir significativamente el riesgo cardiovascular.

Los niveles de lactato y los de las enzimas hepáticas, cuando están elevados como consecuencia del TARGA, también descienden rápidamente al interrumpir el tratamiento (Jaeger et al. 2002). En muchos pacientes, síntomas inespecíficos como astenia y malestar desaparecen igualmente de forma rápida. En un reciente estudio se ha puesto de manifiesto que el ADN mitocondrial se regenera rápidamente al interrumpir el TARGA (Cote et al. 2002).

No está claro si la lipodistrofia también mejora al suspender el TARGA responsable de la misma. En algunos estudios se ha comprobado que con breves interrupciones del tratamiento no se produce ninguna mejoría (Hatano et al. 2000). Y a largo plazo hay resultados contradictorios, pero existen pacientes en los que se ha comprobado que las alteraciones morfológicas, como el cuello de búfalo, no regresan incluso algunos años después de suspenderse el TARGA.

Interrupción estructurada del tratamiento por motivos inmunológicos

A lo largo de los últimos años, con frecuencia se ha hablado de un paciente con infección por el VIH que ha seguido un curso evolutivo muy peculiar. Se trata del denominado "paciente de Berlín", quien nada más contagiarse, coincidiendo con un cuadro de infección aguda por el VIH, y cuando su carga viral era de aproximadamente 80.000 copias/ml, inició un tratamiento antirretroviral consistente en ddI, indinavir e hidroxiurea. La carga viral rápidamente se hizo indetectable. Tras superar diversos problemas e interrumpir el tratamiento durante dos breves periodos, finalmente, tras 176 días, suspendió definitivamente los antirretrovirales. Curiosamente, a partir de entonces y sin ningún tratamiento, ha tenido la carga viral indetectable durante más de cuatro años.

Aunque en este paciente el virus ha seguido presente en los ganglios linfáticos, y por tanto no ha sido erradicado, es evidente que el sistema inmunológico ha sido perfectamente capaz de tener controlada la infección durante todo ese tiempo (Lisziewicz et al. 1999). No está claro qué factores han podido influir en esta evolución, quizás el inicio precoz de los antirretrovirales, o el empleo de hidroxiurea, o las interrupciones del tratamiento.

A raíz de este paciente, las interrupciones del tratamiento se han considerado como posibles y esperanzadoras alternativas en la infección aguda (véase también el capítulo 1, Infección aguda por el VIH), y también en la infección crónica por el VIH. El objetivo de las interrupciones del tratamiento sería mejorar la respuesta inmune del organismo: de acuerdo con la hipótesis de la "vacuna endógena", el rebrote de la carga viral que se produce al interrumpir el tratamiento, favorecería el desarrollo de una respuesta inmune específica contra el VIH, que de otra forma no se produciría al tener la carga viral indefinidamente suprimida con el TARGA.

Muchos inmunólogos piensan que esta teoría no tiene mucho sentido, ya que, en otras infecciones, un mínimo estímulo es suficiente para generar una respuesta inmunológica suficiente. No obstante, algunos resultados de estudios publicados en 2000 y 2001 resultaron interesantes. En los mismos se observó que cada sucesiva interrupción del TARGA parecía prolongar más el intervalo de tiempo necesario para producirse el rebrote de la carga viral, y además parecía atenuar la magnitud del rebrote. Igualmente, esa estrategia parecía mejorar la respuesta de linfocitos T CD4 y CD8 específica contra el VIH. De todos modos conviene tener en cuenta que la mayoría de estos estudios se realizó con un escaso número de pacientes, generalmente de dos a seis (Carcelain et al. 2000, Haslett et al. 2000, Garcia et al. 2001, Lori et al. 2000, Ortiz et al. 1999, Papasavvas et al. 2000, Ruiz et al. 2001).

Finalmente la interrupción estructurada del tratamiento se evaluó de un modo más riguroso en el estudio hispano-suizo SSITT (Hirschel et al. 2002, Oxenius et al. 2002): 133 pacientes fueron monitorizados mientras recibían cuatro ciclos de tratamiento de diez semanas de duración, cada uno consistente en ocho semanas de TARGA y dos semanas sin tratamiento. Tras 40 semanas se interrumpió el TARGA permanentemente. El éxito terapéutico se definió como la presencia de una carga viral < 5.000 copias/ml a las 52 semanas, y ocurrió en 21 de 99 pacientes. Ahora bien, 5 de esos 21 pacientes presentaba una carga viral baja antes de iniciar el TARGA, y lo que es más significativo, ninguno de los 32 pacientes con carga viral > 60.000 copias/ml antes de iniciar el TARGA consiguió una carga viral < 5.000 copias/ml a las 52 semanas. Así pues, este primer estudio amplio realizado en pacientes con infección crónica por el VIH claramente demostró que la interrupción estructurada del tratamiento sólo es capaz de disminuir la carga viral de referencia (la que habitualmente existente cuando un paciente no recibe tratamiento) en un pequeño porcentaje de pacientes, que además deben tener una carga viral basal baja. De ese modo, parece difícil que con esta estrategia pueda mejorarse la respuesta inmune contra el VIH en la infección crónica. En definitiva, desde el punto de vista inmunológico, la interrupción del tratamiento no sólo no está justificada, sino que además es peligrosa.

Interrupción estructurada del tratamiento en pacientes con resistencia a múltiples antirretrovirales

En la mayoría de pacientes con resistencias a múltiples antirretrovirales, la interrupción del tratamiento conduce a una vuelta gradual al predominio de las cepas nativas del VIH que no son resistentes a los fármacos. Por ese motivo los tests de resistencias tienen poca utilidad si se realizan durante la interrupción del tratamiento: dos semanas después de interrumpir el tratamiento ya pueden haber dejado de predominar las cepas con mutaciones que confieren resistencia (Devereux et al. 1999).

Esta recuperación de cepas nativas es especialmente pronunciada y rápida en pacientes con inmunodepresión no muy acusada. En paciente más inmunodeprimidos o que han recibido tratamiento durante más tiempo esta recuperación es mucho más lenta (Miller et al. 2000, Izopet et al. 2000). Las mutaciones que afectan a los IP son las primeras en desaparecer y las que afectan a los ITINAN son las últimas; ello puede deberse a que los ITINAN probablemente afectan la adaptabilidad del VIH menos que los otros antirretrovirales (Deeks et al. 2001, Birk et al. 2001). Durante la interrupción del tratamiento las cepas nativas simplemente dominan sobre las mutantes, ya que estas no desaparecen del todo. De hecho, al reiniciar el tratamiento las cepas mutantes rápidamente se hacen detectables de nuevo (Delaugerre et al. 2001). Un pequeño estudio ha mostrado que las mutaciones que confieren resistencia no desaparecen durante la fase inicial, justo después de interrumpir el tratamiento, en que se produce un rápido ascenso de la carga viral; más bien estas cepas mutantes tienden a desaparecer posteriormente, durante la fase de ascenso lento de la carga viral, poco antes de estabilizarse en los niveles basales, previos al inicio del tratamiento. Ello indica que durante la primera de esas fases las cepas mutantes continúan replicándose eficientemente (Birk et al. 2001).

Al menos dos estudios han llegado a la conclusión de que la vuelta al predominio de cepas nativas que se produce al interrumpir el TARGA es beneficiosa de cara al tratamiento de rescate. En la cohorte de Frankfurt, dicho cambio se asoció a una mejor respuesta al tratamiento de rescate (Miller et al. 2000). En el estudio GIGHAART (Katlama et al. 2002), los pacientes que habían interrumpido el TARGA antes de comenzar el tratamiento de rescate tuvieron una respuesta de la carga viral significativamente mejor tras 24 semanas de seguimiento (descenso de 1,08 \log_{10} frente a 0,29 \log_{10} en el grupo control).

No obstante, no está claro si este efecto proporciona algún beneficio a largo plazo o no. Además, en paciente con inmunodepresión avanzada, también hay que tener en cuenta el riesgo de infecciones oportunistas que supone la interrupción del tratamiento. Por otra parte, en algunos estudios se ha observado que el cambio hacia el predominio de las cepas nativas del VIH conlleva un mayor aumento de la carga viral y un descenso más acusado del recuento de linfocitos CD4 (Deeks et al. 2001, Hawley-Foss et al. 2001). Otro argumento en contra de interrumpir el tratamiento sería el hecho de que, incluso cuando no se suprime la carga viral, el TARGA es parcialmente eficaz

desde el punto de vista clínico (véase la Octava parte de este capítulo, "Tratamiento de rescate"). Por otra parte, los virus multirresistentes tienden a ser menos agresivos que los nativos, al menos inicialmente.

En definitiva, en pacientes muy inmunodeprimidos y con riesgo de contraer infecciones oportunistas, la interrupción estructurada del tratamiento es claramente desaconsejable. Bien al contrario, en estos casos se deben realizar todos los esfuerzos posibles para mantener la carga viral lo más controlada posible durante todo el tiempo.

Tratamiento estructurado intermitente, una estrategia con posibilidades futuras

Tras la interrupción del tratamiento, en una primera fase, la carga viral continúa siendo baja. Posteriormente va ascendiendo, hasta alcanzar hacia las cuatro a seis semanas más tarde los niveles basales existentes antes de iniciar el TARGA. El riesgo de desarrollo de resistencias es probablemente bajo cuando la carga viral no es muy alta (Bonhoeffer et al. 2000). Por ello se ha especulado con la posibilidad de efectuar breves interrupciones del TARGA con la finalidad de reducir los efectos secundarios y los costes. En un estudio piloto del National Institute of Health (NIH) de los Estados Unidos se evaluó una modalidad de este tipo de terapia, conocida con el nombre de tratamiento estructurado intermitente. A 10 pacientes con infección crónica por el VIH, con más de 300 linfocitos CD4 por mm^3 y con carga viral < 50 copias/ml, se les cambió el TARGA que estaban tomando a una modalidad consistente en 3TC, d4T e indinavir, que tomaban una semana si y otra semana no.

Sorprendentemente, tras 44 semanas ni la carga viral ni el ADN proviral aumentaron, y el recuento de linfocitos CD4 y la respuesta inmune tampoco se modificaron. Ello sugiere que el sistema inmunológico no se afecta negativamente con tales interrupciones del tratamiento. Además, en esos pacientes, se produjo una reducción significativa de los niveles de los lípidos (Dybul et al. 2001). No obstante, en algunos sujetos se produjeron mínimos y transitorios rebotes de la carga viral, hasta niveles > 100 copias/ml. Por ahora se desconoce si esta modalidad de tratamiento favorece el desarrollo de resistencias a largo plazo o no. Se ha planeado un estudio más amplio, con 90 pacientes, que se pretenden distribuir aleatoriamente para recibir este tipo de tratamiento estructurado intermitente o bien TARGA convencional de modo continuado. Si esta estrategia resultara útil, sin duda revolucionaría el tratamiento de la infección por el VIH. Entre otras cosas, supondría el ahorro del 50 % del tratamiento en los pacientes en los que se aplicara.

Otra variante de este tipo de tratamientos está pendiente de evaluarse en EE.UU., mediante el denominado estudio SMART (<http://hiv.net/link.php?id=167>). En el mismo, 6.000 pacientes con > 350 linfocitos CD4 por mm^3 serán aleatorizados a recibir TARGA continuado convencional o bien TARGA que se interrumpirá cuando el recuento de linfocitos CD4 sea > 350 células por mm^3 , y que se reiniciará cuando el recuento de dichas células sea < 250 por mm^3 . Los primeros pacientes de este ambicioso proyecto fueron incluidos en enero de 2002, pero a la vista del

elevado número de sujetos a incluir, los primeros resultados no estarán disponibles antes de 2004. El eventual éxito con esta novedosa modalidad de tratamiento también ocasionaría un cambio importante en el control de la infección por el VIH.

Interrupción permanente del tratamiento

Una duda que con frecuencia aparece en la práctica clínica es si puede o debe suspenderse el tratamiento que se inició a finales de la década de los 90 de acuerdo con las recomendaciones de entonces, pero que no se hubiera prescrito según las recomendaciones actuales. En un estudio observacional, realizado en la universidad Johns Hopkins con 101 pacientes, se comprobó que la supresión del tratamiento es posible en muchos casos sin consecuencia negativa alguna. El 67 % de esos pacientes permaneció sin precisar tratamiento durante una media de 74 semanas. Cuanto más alto era el recuento de linfocitos CD4 al iniciar el TARGA, más tiempo duraba el plazo en el que no era necesario reintroducir el TARGA (Parish et al. 2002). En la tabla 2.21 aparece el resumen de la evolución de uno de los pacientes de ese estudio.

Tabla 2.21. Interrupción permanente del TARGA en un paciente que había iniciado el mismo demasiado pronto, según las recomendaciones actuales *.

Fecha	TARGA/comentarios	Linfocitos CD4 por mm ³	Carga viral, copias por ml
Marzo de 1996	3TC + d4T/muchas interrupciones	330	15.000
Marzo de 1997	3TC + d4T + saquinavir/algunas interrupciones	300	< 500
Agosto de 1999	Interrupción de 9 semanas	380	< 50
Noviembre de 1999	ddl + 3TC + nevirapina	491	110
Septiembre de 2000	Interrupción del TARGA	438	< 50
Febrero de 2001	Sigue sin TARGA	390	250
Julio de 2002	Sigue sin TARGA	397	1.900
Octubre de 2002	Sigue sin TARGA	268	800

* A la vista de la carga viral basal, resulta sorprendente la carga viral tan baja que ha mantenido durante los últimos años. Quizás ello pudiera ser debido a las interrupciones del tratamiento que se hicieron inicialmente.

(Nota: la carga viral se midió con varios métodos para evitar el error; el porcentaje de linfocitos CD4 fue del 13 al 15% durante todo el tiempo).

Por ahora no existe información definitiva sobre las ventajas e inconvenientes de la interrupción del tratamiento en estas circunstancias. Por tanto, la decisión de continuar o suspender el mismo debe realizarse de un modo individualizado, teniendo en cuenta las peculiaridades de caso y el deseo del paciente, una vez informado.

Consejos prácticos sobre la interrupción del tratamiento

- No se debe intentar convencer a los pacientes para que interrumpan el TARGA, ya que no hay datos definitivos sobre sus riesgos y sus beneficios.
- Los pacientes con infección crónica por el VIH en los que el TARGA no plantea problema alguno, deben seguir con el mismo, ya que no hay razones inmunológicas que justifiquen su interrupción.
- Es necesario respetar el deseo de los pacientes que opten por interrumpir el tratamiento, si bien siempre se les informará sobre los riesgos clínicos (síndrome retroviral), inmunológicos (disminución del recuento de linfocitos CD4) y virológicos (resistencias) que conlleva esa decisión.
- Los pacientes que interrumpen el TARGA deben ser conscientes de que tienen más riesgo de sufrir infecciones, y de que la carga viral vuelve a ascender hasta los niveles basales 4 a 6 semanas después de suspenderse el TARGA.
- Durante las interrupciones del TARGA conviene controlar el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral cada mes.
- El riesgo de desarrollo de resistencias es probablemente mayor con los ITINAN que con los otros antirretrovirales. Como los fármacos de ese grupo poseen una vida media más larga que los otros, si se interrumpe un TARGA que incluya un ITINAN, es conveniente retirar el mismo uno o dos días antes que el resto de medicamentos.
- En pacientes con inmunodepresión avanzada no debe interrumpirse nunca el TARGA. No está probado el beneficio teórico de la interrupción de cara al tratamiento de rescate.
- Los tests de resistencia no sirven durante las interrupciones del TARGA, ya que entonces lo que miden se refiere a las cepas nativas del VIH, que carecen de interés para seleccionar el TARGA.

Décima parte: Control del tratamiento

Introducción

A continuación comentamos los parámetros que habitualmente deben controlarse en los pacientes que reciben TARGA. Entre ellos figuran la carga viral, el recuento de linfocitos CD4, los análisis generales rutinarios y, en determinadas circunstancias, los niveles plasmáticos de los fármacos. Los tests de resistencias son objeto de estudio en otro capítulo de este libro (véase el capítulo 5, “Análisis de resistencias”)

Carga viral

La carga viral es la cantidad de copias del VIH que existe en la sangre. Este test y el recuento de linfocitos CD4 son los principales elementos disponibles para controlar la evolución de la infección por el VIH y su respuesta al tratamiento (Hughes et al. 1997, Mellors et al. 1997, Lyles et al. 2000, Ghani et al. 2001). En el pasado se han utilizado otros marcadores de la progresión de la infección por el VIH, como la determinación del antígeno p24, o los niveles de neopterina o de β 2-microglobulina, pero estas pruebas ya no se emplean en la actualidad.

En los análisis de carga viral se mide la cantidad de ARN del VIH, es decir, de material genético del virus, que existe en la sangre, el cual se correlaciona directamente con el número de virus. Generalmente se mide en copias del virus por ml de plasma. Dadas las elevadas cifras que presentan muchos pacientes, y las amplias variaciones que se producen de unos controles a otros, con frecuencia se expresa el resultado en logaritmos decimales (\log_{10}) del número de copias/ml. En la tabla 2.22 aparecen las equivalencias entre valores absolutos de carga viral y sus \log_{10} .

Tabla 2.22. Equivalencias entre copias/ml y \log_{10} de la carga viral

Copias/ml	Log ₁₀
10	1.0
50	1.7
100	2.0
500	2.7
1.000	3.0
10.000	4.0
50.000	4.7
100.000	5.0
1.000.000	6.0

Significado de la carga viral

Cuanto más alta es la carga viral, mayor es la probabilidad de que descienda el recuento de linfocitos CD4, con el consiguiente riesgo de progresión clínica y aparición de manifestaciones propias del sida (Mellors et al. 1997, Lyles et al. 2000). Una carga viral > 100.000 copias/ml ($5.0 \log_{10}$) se considera generalmente alta, mientras que un valor < 10.000 copias/ml se considera generalmente bajo. Estos límites no son absolutos, sino meros puntos de referencia.

El efecto del nivel de viremia en el estado inmunológico varía substancialmente de un paciente a otro. Hay algunos sujetos en los que el recuento de linfocitos CD4 permanece estable durante periodos de tiempo relativamente prolongados, a pesar de tener una carga viral alta. Y por el contrario, hay otros sujetos en los que el recuento de linfocitos CD4 desciende rápidamente pese a tener una carga viral relativamente baja. La carga viral tiende a ser mas baja en las mujeres que en los hombres; en un metanálisis la diferencia fue del 41 %, o de $0,23 \log_{10}$ (intervalo de confianza del 95 %: $0,16-0,31 \log_{10}$) (Napravnik et al. 2002). No está clara la razón de esta diferencia entre ambos sexos, y tampoco se sabe si debe tenerse en cuenta o no a la hora de iniciar el TARGA.

Métodos de determinación de la carga viral

Existen tres métodos para medir la carga viral del VIH: el de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la transcriptasa inversa, el de las cadenas ramificadas de ADN (b-DNA) y el de amplificación de las secuencias de ácidos nucleicos (NASBA). Los tres difieren en los niveles de detección que son capaces de lograr y en el rango de valores cuyo resultado es fiable y reproducible (véase la tabla 2.23). En los tres métodos se realiza una amplificación del ARN del virus para que sea posible su medición. En el caso del PCR y del NASBA, el ARN es transformado en varios pasos enzimáticos antes de ser amplificado. El método b-DNA no requiere esos pasos enzimáticos previos, y en el mismo la amplificación tiene lugar mediante la adición de fragmentos de ADN ramificado al ARN viral.

La variabilidad de las mediciones es bastante buena para cada uno los tres métodos, de modo que los resultados son bastante reproducibles. No obstante, esa variabilidad debe tenerse en cuenta al interpretar una determinación concreta. En general, diferencias de menos de $0,3$ a $0,5 \log_{10}$ no se consideran significativas. Por ejemplo, un descenso de $4,3$ a $3,9 \log_{10}$, (que corresponde a un descenso de 20.000 a 8.000 copias/ml), no necesariamente significa un descenso de la carga viral. Lo mismo es aplicable para los ascensos de la carga viral. Un aumento de hasta el triple puede por tanto ser irrelevante. Así pues, hay que hacerles comprender a los pacientes que las oscilaciones de tales magnitudes no deben ser motivo de falso optimismo o pesimismo.

Tabla 2.23. Métodos de medición de la carga viral y sus principales características, incluyendo versión del test, rango de posibles resultados, comparabilidad y ventajas de cada uno.

Compañía	Roche/Abbott	Bayer/Chiron	Organon
Método	RT-PCR	b-DNA	Nuclisens HIV-1 QT NASBA
Rango de resultados *	400 – 750.000 (ultrasensible: 50 – 75.000)	100 – 500.000	40 – 10.000.000
Comparabilidad	En general, los valores que se obtienen son del doble de los que se obtienen con el b-DNA	En general, los valores que se obtienen son de la mitad de los que se obtienen con el RT-PCR	Los valores que se obtienen son similares a los que se obtienen con el RT-PCR
Ventajas	Menos falsos positivos que con b-DNA	Igual de fiable para todos los subtipos de VIH (A a G); relativamente simple técnicamente	Igual de fiable para todos los subtipos de VIH; amplio rango de posibles resultados

* El rango de resultados varía con la versión concreta de cada método. El límite de detección debe indicarse en todos los resultados que se proporcionen.

Entre los tres métodos existen considerables diferencias en cuanto a los resultados que proporcionan (Coste et al. 1996), y es muy poco deseable cambiar de un método a otro. Los resultados obtenidos con el b-DNA son normalmente alrededor de la mitad de los obtenidos con el PCR. Cada método tiene una fiabilidad distinta para medir los diferentes subtipos de VIH (Parekh et al. 1999). Por ejemplo, es necesario tener gran precaución con los pacientes procedentes de África o de Asia, ya que en varias regiones de estos dos continentes el subtipo de VIH no es el B, como sucede en Europa Occidental y en Norteamérica, y en esos casos la carga viral puede dar un resultado bastante menor del real. Cuando se sospeche que un paciente puede estar infectado por subtipos diferentes del B, es necesario utilizar un método adecuado para asegurarse de que el resultado es auténtico. No obstante, las nuevas versiones de los distintos métodos son cada vez más fiables para medir todos los subtipos, incluidos los más inusuales. Los tres métodos tienen un rango de resultados, fuera del cual los valores que se obtienen son mucho menos precisos. En el caso del PCR existen dos modalidades del test: la estándar y la ultrasensible. El rango de la ultrasensible tiene un límite superior de 75.000 copias/ml, y por tanto sólo se usará cuando se sepa de antemano que la carga viral es baja.

Para que la comparabilidad entre los distintos resultados sea máxima, es conveniente que las determinaciones de carga viral se realicen siempre en el mismo laboratorio. Además, es muy deseable que el laboratorio realice un número de análisis suficientemente amplio. La determinación de la carga viral conviene que se haga lo más pronto posible después de realizada la extracción. También es importante que la extracción de sangre se realice correctamente, y que la muestra de plasma centrifugado se procese adecuadamente.

Otros factores que pueden influir sobre el resultado de la carga viral. Además de la variabilidad que puede haber con los distintos métodos de determinación, el resultado de la carga viral puede verse influido por otros factores, como las infecciones o las vacunaciones. Durante las infecciones oportunistas la carga viral con frecuencia es especialmente alta. En un estudio se comprobó que, en pacientes con tuberculosis activa, podía ser 5 a 160 veces más alta de lo habitual (Goletti et al. 1996). Por tanto, no tiene mucho sentido determinar la carga viral en estas circunstancias. Tras las vacunaciones, por ejemplo contra la gripe (O'Brien et al. 1995) o contra el neumococo (Farber et al. 1996), la carga viral también se eleva transitoriamente (Kolber et al. 2002). El máximo ascenso de la carga viral ocurre una a tres semanas después de la vacunación, por tanto, no debe realizarse tal determinación en las cuatro semanas siguientes a la vacunación.

Cinética del VIH en los pacientes que toman TARGA

La introducción de la determinación de la carga viral en 1996 produjo un cambio importante en el control y el tratamiento de la infección por el VIH. Los innovadores estudios de David Ho y su grupo, de aquella época, pusieron de manifiesto la importante actividad replicativa del VIH *in vivo* (Ho et al. 1995, Perelson et al. 1996). Los cambios que produce el tratamiento antirretroviral en la carga viral son reflejo de la dinámica de producción y eliminación de virus en el organismo. El descenso de la carga viral con el TARGA se produce en dos fases. En la primera, que tiene lugar durante las tres a seis semanas siguientes al inicio del tratamiento, el descenso es muy rápido, de modo que no es raro que a las dos semanas que se haya reducido en un 99 % (Perelson et al. 1997). En la segunda fase, que tiene lugar a continuación, el descenso de la carga viral es mucho más lento y gradual (Wu et al. 1999). Cuanto más alta es la carga viral al iniciar el TARGA, más tiempo cuesta conseguirse la negativización. En un estudio, el tiempo necesario para lograr la negativización osciló entre los 15 días en un paciente con una carga viral basal de 1.000 copias/ml y los 113 días en un paciente con una carga viral basal de 1 millón de copias/ml (Rizzardì et al. 2000). En la figura 1 se observa el típico descenso bifásico de la carga viral, en un paciente que partía de una carga viral muy alta (casi 4 millones de copias/ml).

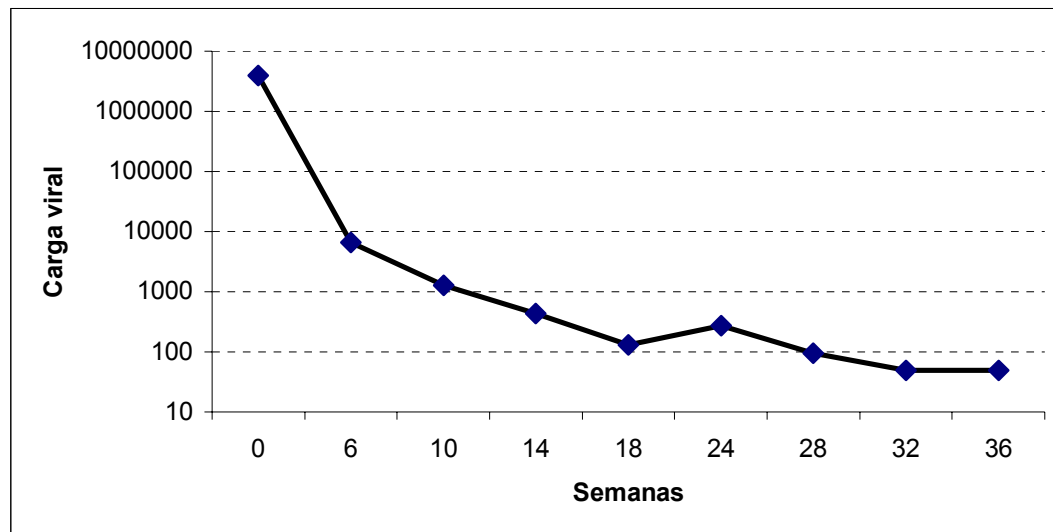


Figura 1. Típico descenso bifásico de la carga viral tras iniciarse el TARGA. En un principio la carga viral era muy alta, y se logró un nivel inferior a 50 copias/ml tras 32 semanas de tratamiento. Obsérvese el aumento transitorio que se produjo en la semana 24, posiblemente debido a la variación metodológica. No se modificó el TARGA en todo el tiempo.

En numerosos estudios se ha evaluado si el éxito terapéutico a larga plazo puede predecirse con la respuesta inicial al TARGA o no (Demeter et al. 2001, Kitchen et al. 2001, Lepri et al. 2001, Thiabut et al. 2000). En un estudio con 124 pacientes, el descenso de menos de $0,72 \log_{10}$ tras una semana de tratamiento era predictivo de fracaso virológico en más del 99 % de pacientes (Polis et al. 2001). No obstante, la relevancia clínica de este estudio es incierta, ya que la utilidad de la determinación de la carga viral en ese momento tan temprano es muy dudosa. Según otro estudio, tras un mes de tratamiento, una carga viral superior a 5.000 copias/ml, es predictiva de fracaso para conseguir la negativización de la carga viral en el futuro.

En el seguimiento habitual de los pacientes, generalmente se recomienda medir la carga viral cada cuatro semanas aproximadamente, hasta que se negativiza. A continuación puede medirse cada 3 o 4 meses. En caso de rebrote de la carga viral se recomienda una monitorización más frecuente.

Recomendaciones prácticas sobre la utilización de la carga viral

- Conviene utilizar siempre el mismo tipo de análisis.
- Conviene utilizar un laboratorio experimentado en su determinación.
- Debe tenerse en cuenta la variabilidad normal del resultado, que puede ser de hasta medio logaritmo.
- Tras comenzar un TARGA nuevo, es aconsejable controlar la carga viral cada mes, hasta que se negativice.

- En pacientes que se encuentran estables con el TARGA, la carga viral puede controlarse cada 3 o 4 meses.
- En pacientes que se encuentran estables y que no requieren tratamiento, la carga viral puede controlarse también cada 3 o 4 meses.
- En pacientes con infecciones intercurrentes y en los que han sido vacunados recientemente, no es aconsejable determinar la carga viral.
- Cuando se obtenga un resultado inesperado, lo más prudente es repetir la determinación a las 2 a 4 semanas.

También conviene recordar que el resultado de la carga viral para algunos subtipos del VIH varía con el método de determinación que se emplee.

La carga viral, además de en la sangre, también puede medirse en otros fluidos biológicos, como el líquido cefalorraquídeo, las secreciones vaginales o el semen, aunque estas determinaciones poseen poco interés en la práctica clínica habitual.

Linfocitos CD4

Los linfocitos T CD4 se caracterizan por expresar el receptor CD4 en su superficie. A estas células también se les conoce con el nombre de linfocitos T colaboradores. El recuento de estos linfocitos, junto con la determinación de la carga viral, constituyen las principales herramientas para controlar la infección por el VIH. Ambas pruebas son de gran utilidad para conocer el riesgo de que un paciente desarrolle el sida. Todo paciente con infección por el VIH debe realizarse un recuento de linfocitos CD4 al menos una vez cada seis meses. Existen dos valores de ese recuento que son clínicamente importantes: el de 400-500 células por mm^3 y el de 200 células por mm^3 . Por encima del primero de estos valores, las complicaciones propias del sida son prácticamente inexistentes, y por debajo del segundo es frecuente que aparezcan. El riesgo es mayor cuanto más profunda es la inmunosupresión, es decir, cuanto menor es ese recuento, y cuanto más duradera en el tiempo es esa situación de inmunosupresión.

El recuento de linfocitos CD4 generalmente se realiza mediante la técnica de la citometría de flujo. Para ello, tras la extracción, las muestras de sangre deben procesarse antes de transcurridas 18 horas. Es altamente deseable que este tipo de análisis se lleve a cabo en laboratorios con experiencia en su realización, y a ser posible, para cada paciente, siempre en el mismo laboratorio. El límite inferior de lo normal de estas células varía de unos centros a otros, pero siempre se encuentra por encima de las 400-500 células por mm^3 . Existe bastante variabilidad en los resultados de esta determinación, especialmente cuando las cifras son altas, en cuyo caso diferencias de 50 a 100 células por mm^3 no son raras. En un estudio, cuando el valor auténtico era de 500 células por mm^3 , el intervalo de confianza del 95 % fue de 297 a 841 células por mm^3 , y cuando el valor auténtico era de 200 células por mm^3 , el intervalo de confianza del 95 % fue de 118 a 337 células por mm^3 (Hoover 1993). La figura 2 ilustra la gran variación en el recuento de linfocitos CD4 que puede producirse a lo largo del tiempo.

Por tanto, un recuento de linfocitos CD4 inesperado o discordante debe repetirse para confirmarlo, antes de tomar ninguna decisión a partir del mismo. Si la carga viral es indetectable, a un recuento de linfocitos CD4 discordante, aunque sea muy bajo, no se le debe dar gran importancia. En tales casos también puede tenerse en cuenta el porcentaje de linfocitos CD4 y la relación de linfocitos CD4/CD8, ya que estas dos determinaciones son menos variables que el propio recuento de linfocitos CD4. En general, un recuento absoluto de 500 linfocitos CD4 por mm^3 equivale a un porcentaje del 29 % de dichas células, y un recuento absoluto de 200 a un porcentaje del 14%. Cada laboratorio debe definir sus valores normales para todas estas determinaciones.

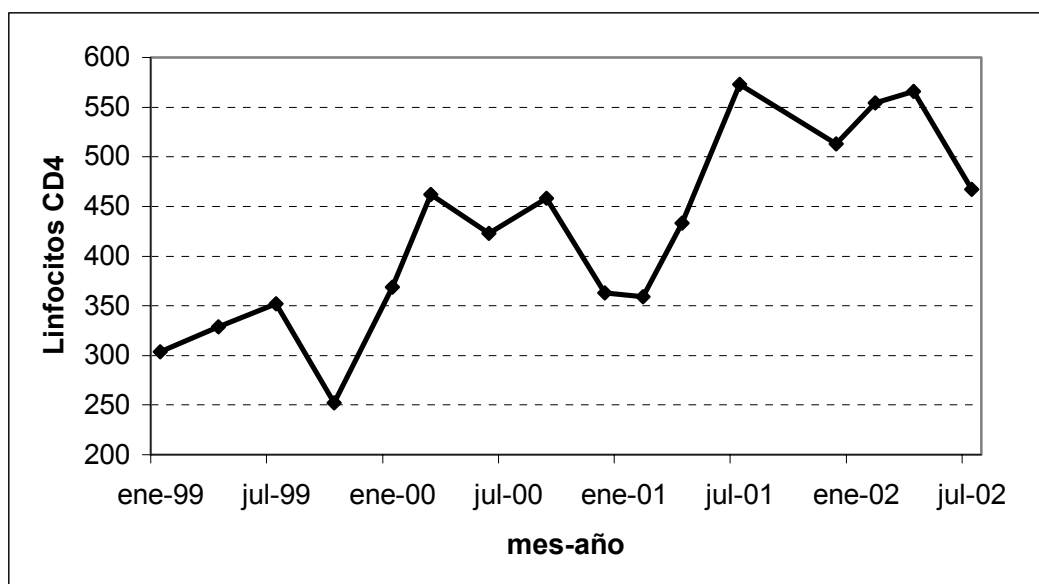


Figura 2. Ejemplo de un paciente en el que se observa una gran variación en el recuento de linfocitos CD4 a lo largo de cuatro años de seguimiento. La carga viral permaneció indetectable en todos los controles, y el TARGA no se modificó en ningún momento.

Los clínicos con frecuencia olvidan que el recuento de linfocitos CD4 es de vital importancia para los pacientes, y su determinación con frecuencia les provoca gran ansiedad. Comunicar un resultado inferior al esperado, puede incluso ocasionar una depresión reactiva en algunos pacientes. Por ello, es fundamental explicar bien el auténtico significado de este tipo de análisis y sus posibles oscilaciones desde un principio, con la finalidad de que cuando se produzca un descenso o un ascenso del resultado, no le ocasione al paciente, respectivamente, una decepción o una euforia injustificadas.

Por el mismo motivo, es primordial que en todos los casos los pacientes sean informados de sus recuentos de linfocitos CD4 por facultativos bien conocedores del tema.

Generalmente la determinación de linfocitos CD4 se realiza al mismo tiempo que la carga viral, cada tres o cuatro meses, aunque quizás sería suficiente con intervalos más prolongados.

Factores que pueden influir sobre el resultado del recuento de linfocitos CD4

Además de la variación que puede haber de unos laboratorios a otros, el recuento de linfocitos CD4 puede estar influido por otros factores, entre los que figuran las infecciones intercurrentes, la leucopenia, y el tratamiento con corticosteroides y con otros inmunosupresores. El ejercicio intenso, las operaciones o el embarazo pueden hacer que descienda el recuento de linfocitos CD4.

También existen variaciones a lo largo del día, de modo que el recuento tiende a ser más bajo al mediodía y más alto a última hora de la tarde (Malone et al. 1990). El estrés psíquico parece influir poco, al contrario de lo que muchos pacientes creen.

Cinética del recuento de linfocitos CD4 en los pacientes que toman TARGA

De modo similar a lo que ocurre con la carga viral, tras el inicio del TARGA el recuento de linfocitos CD4 asciende en dos fases (Renaud et al. 1999, Le Moing et al. 2002). En los primeros tres o cuatro meses se produce un ascenso rápido, y a partir de entonces el ascenso es mucho más lento. En un estudio con casi 1000 pacientes se observó un incremento de 21 células por mm^3 al mes durante los tres primeros meses, y un incremento de 5 células por mm^3 al mes durante los 21 meses siguientes (Le Moing et al. 2002). El rápido aumento inicial se debe probablemente a una redistribución de las células en el organismo, y el incremento que se produce posteriormente parece deberse a la generación de nuevos linfocitos CD4 (Pakker et al. 1998). La disminución de la apoptosis también puede favorecer la recuperación de linfocitos CD4 (Roger et al. 2002).

El grado de recuperación del recuento de linfocitos CD4 con el TARGA está influido por varios factores. La evolución de la carga viral es uno de los que más influyen, de modo que a mayor supresión mayor incremento de linfocitos CD4 cabe esperar (Le Moing et al. 2002). El recuento basal de linfocitos CD4 también influye, de modo que la recuperación es mayor si el recuento basal era más alto (Kaufmann et al. 2000). La existencia de linfocitos CD4 inmaduros al iniciar el TARGA influye decisivamente en la recuperación posterior del recuento de dichas células (Notermans et al. 1999).

La edad es otro factor importante: cuanto más grande es el timo, y más activa permanece la timopoyesis, mayor es el incremento que se produce en el recuento de linfocitos CD4 con el TARGA (Kolte et al. 2002). Como el timo tiende a degenerar con la edad, la recuperación de linfocitos CD4 tiende a ser menor con la edad más avanzada (Viard et al. 2001). De todos modos la respuesta al TARGA varía mucho de unos sujetos a otros: hay pacientes de 60

años que experimentan una buena recuperación, y también hay pacientes de 20 años en los que no se produce apenas recuperación. Aparte del recuento de linfocitos CD4, existen otros tests que permiten conocer el estado del sistema inmunológico y su capacidad funcional. Entre ellos figuran diversos análisis de la respuesta a determinados antígenos (Gorochov et al. 1998, Lederman 2001, Lange et al. 2002). En la literatura existen detalladas revisiones sobre todas estas pruebas (Telenti 2002), que por ahora no son necesarias en la práctica clínica habitual.

Recomendaciones prácticas sobre la utilización del recuento de linfocitos CD4

- Conviene utilizar siempre el mismo laboratorio.
- Cuanto más alto es el valor, mayor es la variabilidad, en cuyo caso, además del recuento absoluto, es conveniente considerar el porcentaje de linfocitos CD4 y el cociente linfocitos CD4/linfocitos CD8.
- Cuidado con la interpretación de un recuento inesperadamente bajo. Si la carga viral está controlada, tal descenso puede no deberse a la acción del VIH. Sólo está justificado repetir los resultados muy atípicos.
- Si la carga viral es indetectable, es suficiente con medir los linfocitos CD4 una vez cada tres o cuatro meses.
- De los resultados del recuento de linfocitos CD4 y de la carga viral siempre informará al paciente un médico experimentado en el control de la infección por el VIH.

Otros controles

Además del recuento de linfocitos CD4 y de la carga viral, existen otros parámetros que deben ser controlados en los pacientes con infección por el VIH. En la tabla 2.24 se resumen los análisis y exploraciones que deben efectuarse en todos los pacientes al menos una vez al año. Se trata de controles recomendados para sujetos asintomáticos y que están estables, con o sin TARGA. Naturalmente, cuando se inicia o se cambia el tratamiento, o cuando el paciente presenta algún síntoma, son necesarios otros controles, y dependiendo del caso concreto pueden hacer falta otros análisis y otras exploraciones. Cuanto más bajo es el recuento de linfocitos CD4 más cuidadosa debe ser la evaluación de los pacientes, ya que son más probables las enfermedades oportunistas.

Tabla 2.24. Controles mínimos que deben realizarse cada año a los pacientes con infección por el VIH.

--	Pacientes en tratamiento	Pacientes sin tratamiento
Hemograma, láctico-deshidrogenasa, transaminasas, creatinina, bilirrubina, fosfatasas alcalinas, amilasa, γ GT y glucosa	3-4	2-4
Carga viral	3-4	2-4
Linfocitos CD4	3-4	2-4
Lípidos	1-2	1
Exploración física	3-4	1-2
Exploración ginecológica (en mujeres)	1	1
Exploración oftalmológica (en pacientes con < 200 linfocitos CD4 por mm^3)	3-4	3-4 (precisan TARGA)

En pacientes con menos de 200 linfocitos CD4 por mm^3 , y especialmente en aquellos con menos de 100, conviene realizar exploraciones oftalmológicas, especialmente de fondo de ojo, para detectar posibles retinitis por citomegalovirus. Lo ideal es que las realice un oftalmólogo experimentado en ese proceso. Conforme se van recuperando los recuentos de linfocitos CD4 con el TARGA pueden ir espaciándose cada vez más las exploraciones oftalmológicas.

En las mujeres también se recomienda realizar anualmente una exploración ginecológica que incluya una citología del cuello del útero. En las recomendaciones europeas se detallan todas las exploraciones y controles a realizar en los pacientes con infección por el VIH: <http://hiv.net/link.php?id=185>. No obstante, en la práctica clínica habitual, no siempre se siguen estrictamente todas las directrices que figuran en ese documento.

En pacientes bien controlados y asintomáticos no tiene mucho sentido efectuar de un modo rutinario exploraciones como las siguientes: radiografías, ecografías, serologías, niveles de ácido láctico, etc.

Un electrocardiograma anual puede estar justificado en pacientes con factores de riesgo o con enfermedades cardiovasculares, pero tampoco es necesario para la mayoría de sujetos.

El test de la tuberculina debe realizarse anualmente siempre que todos los resultados previos del mismo hayan sido negativos.

Monitorización de los niveles plasmáticos de los fármacos

Los niveles plasmáticos de los antirretrovirales dependen de diversos factores, como la adherencia, la absorción o el metabolismo; por tanto, pueden variar considerablemente, incluso en un mismo paciente. Para que el tratamiento sea

eficaz, es necesario conseguir suficientes niveles plasmáticos (Acosta et al. 2000). En el estudio VIRADAPT, los niveles de IP resultaron más útiles que los análisis de resistencias a dichos fármacos, para controlar la eficacia del tratamiento (Durant et al. 2000). En el caso de los ITINAN, también se ha demostrado la importancia de los niveles plasmáticos para lograr la eficacia terapéutica (Marzolini et al. 2001, Veldkamp et al. 2001).

Por otra parte, unos niveles plasmáticos altos suponen un mayor riesgo de efectos secundarios. Así se ha comprobado en el caso de la nefrotoxicidad por indinavir (Dielemann et al. 1999), los trastornos gastrointestinales por ritonavir (Gatti et al. 1999), la hepatotoxicidad por nevirapina (González et al. 2002) o la disfunción del sistema nervioso central por efavirenz (Marzolini et al. 2001). También se ha comprobado que las erupciones que ocasiona nevirapina tienden a ser más frecuentes con niveles plasmáticos más altos del medicamento.

Por todo ello la determinación de los niveles plasmáticos de los fármacos se está convirtiendo en una importante herramienta en la monitorización de la respuesta al TARGA. Es de esperar que en el futuro este tipo análisis adquiera todavía más relevancia. En la literatura existen revisiones detalladas de este tema: Back et al. 2002 y Burger et al. 2002.

Por ahora existen algunos inconvenientes en la determinación de los niveles plasmáticos de los antirretrovirales, que limitan su utilidad. Por ejemplo, como los metabolitos activos de los ITIAN se encuentran a nivel intracelular, determinar los niveles de estos fármacos no tiene mucho sentido. Y por ello, la determinación de los niveles plasmáticos de los IP y los ITINAN aporta tan sólo una información parcial.

Otros problemas que plantea la determinación de niveles son los diferentes grados de resistencia de las distintas cepas del VIH, las diferencias en la concentración inhibitoria de los distintos fármacos, las diferencias en la combinación de los medicamentos con las proteínas plasmáticas, la variación temporal de los niveles plasmáticos, los problemas metodológicos para efectuar la determinación y la falta de estandarización de los niveles terapéuticos de los distintos antirretrovirales.

Por tanto, existen todavía muchas incertidumbres en este asunto, y por ahora no se contempla la utilización de estas determinaciones en la práctica clínica habitual.

A continuación figuran algunas circunstancias en las que puede ser aconsejable el empleo de la determinación de niveles plasmáticos de los antirretrovirales:

- Combinaciones complejas de fármacos que hacen probables las interacciones significativas entre ellos.
- Inexplicable falta de eficacia de una combinación de medicamentos.
- Sospecha de insuficiente absorción intestinal.
- Aparición de efectos secundarios inesperados.
- Hepatotoxicidad inesperada.

Undécima parte: Recomendaciones más recientes sobre el tratamiento de la infección crónica por el VIH

En noviembre de 2003 se ha publicado una actualización de las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral de los EE.UU. (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents), que está disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/>. Las principales novedades que aporta son las siguientes:

- Las combinaciones de tres ITIAN, como tratamiento inicial único, se desaconsejan, debido a que su eficacia virológica es menor que la de las combinaciones de TARGA que incluyen IP o ITINAN.
- AZT + 3TC y 3TC + d4T son las parejas de ITIAN de elección para el TARGA con IP o con ITINAN. 3TC + tenofovir y 3TC + ddl también son alternativas aceptables para el TARGA con efavirenz.
- Emtricitabina, un ITIAN recientemente comercializado en EE.UU., que se toma una sola vez al día, puede utilizarse como alternativa al 3TC. Como emtricitabina y 3TC poseen una estructura similar, se desaconseja su empleo conjunto.
- ddl + d4T puede ocasionar más efectos secundarios que otras parejas de ITIAN, por tanto su utilización conjunta se evitará siempre que existan otras alternativas.
- Atazanavir, un IP recientemente comercializado en EE.UU., posee una eficacia virológica similar a la de otros IP, pero con la ventaja de que se administra en una sola dosis al día.
- Los niveles plasmáticos de atazanavir disminuyen si se utiliza conjuntamente con efavirenz o tenofovir.
- Atazanavir e indinavir no se deben emplear conjuntamente, ya que ambos producen hiperbilirrubinemia.
- Enfuvirtida, un inhibidor de la entrada del VIH en las células recientemente comercializado en EE.UU., que sólo se usa por vía parenteral, puede ser de utilidad en pacientes politratados, combinado con un TARGA optimizado con la ayuda de análisis de resistencias.

Referencias bibliográficas de todo el capítulo

Abrams DI, Bebhuk JD, Denning ET, et al. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of $\geq 300/\text{mm}^3$: CPCRA 059. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 221-31.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11873071>

- Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics of HIV type 1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000, Suppl 2:S151-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860900>
- Ait-Khaled M, Rakik A, Griffin P, et al. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1-infected adults with no prior antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002, 7:43-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=12008787>
- Aladdin H, Ullum H, Katzenstein T, et al. Immunological and virological changes in antiretroviral naive HIV infected patients randomized to G-CSF or placebo simultaneously with initiation of HAART. *Scand J Immunol* 2000, 51:520-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10792845>
- Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001, 345:398-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
- Allavena C, Lafeuillade A, Bentana M, et al. Lopinavir/ritonavir-efavirenz: preliminary assessment of a potent nucleoside-sparing dual antiretroviral regimen. Abstract 5798, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
- Angel JB, High K, Rhame F, et al. Phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. Leukine/HIV Study Group. *AIDS* 2000, 14:387-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770541>
- Angel JB, Jacobson MA, Skolnik PR, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIV-infected subjects. *AIDS* 2000, 14:2503-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101061>
- Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002, 36:1598-613. <http://amedeo.com/lit.php?id=12243611>
- Arasteh K, Wood R, Muller M, et al. GW420867X administered to HIV-1-infected patients alone and in combination with lamivudine and zidovudine. *HIV Clin Trials* 2001, 2:307-16. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590533>
- Ault A. FDA warns of potential protease-inhibitor link to hyperglycaemia. *Lancet* 1997, 349:1819.
- AVANTI 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus indinavir in HIV-infected antiretroviral-naive patients. *AIDS* 2000, 14:367-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770538>
- Back D, Gatti G, Fletcher C, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002, Suppl 1:S5-37. Review. <http://amedeo.com/lit.php?id=12035820>
- Back D, Khoo S, Gibbons S. The role of therapeutic drug level monitoring in clinical practice. Abstract S20, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000, 14: 807-12.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10839588>

Bartlett JA, Benoit SL, Johnson VA, et al. Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 125: 161-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=8686973>

Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001, 15: 1369-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504958>

Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez AE, Shaefer MS. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. Abstract TuOrB1189, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Battgay M, Harr T, Sponagel L. Salvage treatment against HIV. *Ann Med* 1999, 31: 253-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=10480756>

Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz in patients with undetectable viral loads - A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago. <http://hiv.net/link.php?id=206>

Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis* 2002, 185:599-607. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865416>

Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:50-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352150>

Bethell RC, Allard B, De Muys JM, et al. BCH-13520, a new heterosubstituted nucleoside analogue, is an effective inhibitor of drug-resistant HIV-1. Abstract 386, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13340.htm>

BHIVA Writing Committee, BHIVA Executive Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2001, 2:276-313. <http://www.bhiva.org/guidelines.pdf>

Birk M, Svedhem V, Sonnerborg A. Kinetics of HIV-1 RNA and resistance-associated mutations after cessation of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2001, 15: 1359-68. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504957>

Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, Kahn JO. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV. *Nat Med* 2001, 7:1016-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11533704>

Blum MR, Moxham CP, Kargl DJ, et al. A pharmacokinetic interaction evaluation of MKC-442 and nelfinavir in healthy male and female volunteers.

Abstract 12380, 12th International AIDS Conference 1998, Geneva, Switzerland.

Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *AIDS* 2002, 16:2081-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370509>

Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27: 237-44. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464142>

Bonhoeffer S, Rembiszewski M, Ortiz GM, Nixon DF. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14:2313-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11089619>

Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, Caumes E. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002,35:902.

Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, et al. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. *J Clin Pharmacol* 2002, 42:82S-89S. <http://amedeo.com/lit.php?id=12412840>

Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999, 354:1112-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>

Brites C, Gilbert MJ, Pedral-Sampaio D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. *J Infect Dis* 2000, 182: 1531-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11023477>

Brodthorn HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997,11:1731-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386808>

Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *Curr Opin Infect Dis* 2002, 15:17-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964901>

Cahn P, Percival L, Phanuphak P, et al. Phase II 24-week data from study AI424-008: Comparative results of BMS-232632, stavudine, lamivudine as HAART for treatment-naive HIV-infected patients. Abstract 5, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.

Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of Cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29:359-362. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917239>

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>

Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999, 13: 213-24.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>

Cardiello PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT study. *J AIDS* 2002, 29:464-70.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11981362>

Carosi G, Castelli F, Suter F, et al. Antiviral potency of HAART regimens and clinical success are not strictly coupled in real life conditions: evidence from the MASTER-1 study. *HIV Clin Trials* 2001, 2:399-407.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11673814>

Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000, 14:1171-80.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10894281>

Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000, 356: 1423-30

Carr A, Hudson J, Chuah J, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. *AIDS* 2001, 15: 1811-22.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11579243>

Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002, 288:207-15.

<http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>

Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A, et al. Predictors of long-term responses to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS*. 1998, 12:F131-F135.

<http://amedeo.com/lit.php?id=9708403>

Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART. *JAMA* 2000, 284:3128-29. Originalarbeit:

<http://hiv.net/link.php?id=204>

Chavanet P, Piroth L, Grappin M, et al. Randomized salvage therapy with saquinavir-ritonavir versus saquinavir-nelfinavir for highly protease inhibitor-experienced HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2001, 2:408-12.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11673815>

Chen Z, Hu B, Huang W. HIV-1 mutants less susceptible to SCH-D, a novel small-molecule antagonist of CCR5. Abstract 396, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13946.htm>

Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 649-57.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11810598>

Chong Y, Borroto-Esoda K, Furman PA, Schinazi RF, Chu CK. Molecular mechanism of DAPD/DXG against zidovudine- and lamivudine-resistant mutants: a molecular modelling approach. *Antivir Chem Chemother* 2002, 13:115-28.

<http://amedeo.com/lit.php?id=12238529>

Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. *Nature* 1999, 401:874-5.

Chun TW, Davey RT Jr, Ostrowski M, et al. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of HAART. *Nat Med* 2000, 6:757-761. <http://amedeo.com/lit.php?id=10888923>

Chun TW, Engel D, Mizell SB, et al. Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4+ T cells in HIV-1-infected patients receiving HAART. *Nat Med* 1999, 5:651-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10371503>

Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001, 23:1296-310. <http://amedeo.com/lit.php?id=11558866>

Clotet B, Lazzarin A, Cooper D, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in Europe and Australia. Abstract LbOr19A, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based HAART in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001, 15: 1517-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504984>

Cohen C, Shen Y, Rode R, et al. Effect of Nucleoside (NRTI) intensification on prevalence of morphologic abnormalities (moas) at year 5 of ritonavir plus saquinavir therapy in an HIV-infected cohort. Abstract 683, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999, 13: F53-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>

Colonno RJ, Friborg J, Rose RE, Lam E, Parkin N. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in patients treated with atazanavir-containing regimens. *Antiviral Ther* 2002, 7:S4. Abstract 4.

Colven R, Harrington RD, Spach DH, Cohen CJ, Hooton TM. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive ART in three patients with chronic HIV infection. *Ann Intern Med* 2000, 133: 430-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975960>

Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=7908356>

Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to HIV type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 758-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950769>

Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995, 374:569-71.

<http://amedeo.com/lit.php?id=7700387>

Consensus Statement on Antiretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries by Individual Members of the Faculty of Harvard University. 2001.

<http://hiv.net/link.php?id=182>

Conway B, Prasad J, Reynolds R, et al. Nevirapine and protease inhibitor-based regimens in a directly observed therapy program for intravenous drug users. Abstract 545, 9th CROI Seattle, USA.

<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13231.htm>

Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. *Clin Infect Dis*. 2000, Suppl 2:S130-4.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>

Corbett AH, Rublein JC. DAPD. *Curr Opin Investig Drugs* 2001, 2:348-53.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11575703>

Coste J, Montes B, Reynes J, et al. Comparative evaluation of three assays for the quantitation of HIV type 1 RNA in plasma. *J Med Virol* 1996, 50:293-302.

<http://amedeo.com/lit.php?id=8950685>

Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002, 346:811-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11893792>

Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001, 15:983-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399980>

Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002, 185: 1062-9.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11930316>

Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000, 14: 415-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770544>

D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 124:1019-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=8633815>

Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of HAART in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96:15109-14.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10611346>

Davey RT JR, Murphy RL, Graziano FM, et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with ART: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284: 183-9.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10889591>

Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *AIDS* 2002, 16: 757-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>

De Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al. Transient overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment: role of target cell availability. *AIDS* 1997, 11:F79-84 <http://amedeo.com/lit.php?id=9302437>

Debyser Z, Cherepanov P, Van Maele B, et al. In search of authentic inhibitors of HIV-1 integration. *Antivir Chem Chemother* 2002, 13:1-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12180645>

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. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807304>

Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>

Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, 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: F35-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397555>

Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* 1997, 277: 145-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=8990341>

Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001, 344: 472-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11172188>

Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis* 2000, 30 Suppl 2: S177-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860903>

Delaugerre C, Valantin MA, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after treatment re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. *AIDS* 2001, 15: 2189-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=11684940>

Delehanty J, Wakeford C, Hulett L, et al. A phase I/II randomized, controlled study of FTC versus 3TC in HIV-infected patients. Abstract 16, 6th CROI 1999, Chicago, USA.

Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996, 348: 283-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=8709686>

Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001, 135: 954-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=11730396>

Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14: 2895-902. <http://amedeo.com/lit.php?id=11153671>

Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *Trilege. JAMA* 2000, 283: 205-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=10634336>

Desquilbet L, Deveau C, Goujard C, et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. *AIDS* 2002, 16:2329-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12441806>

Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999, 13: F123-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10630517>

Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999, 13:473-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10197375>

Dorman KS, Kaplan AH, Lange K, Sinsheimer JS. Mutation takes no vacation: can structured treatment interruptions increase the risk of drug-resistant HIV-1? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 398-402. <http://amedeo.com/lit.php?id=11141239>

Dornadula G, Zhang H, Van Uitert B, et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive HAART. *JAMA* 1999, 282:1627-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10553788>

Dragstedt UB, Gerstoft J, Youle M. The interim analysis of a phase IV randomised, open-label, multicentre trial to evaluate the safety and efficacy of lopinavir/ritonavir (400mg/100mg bid) versus saquinavir/ritonavir (1000mg/100mg bid) in adult HIV-1 infected patients. Abstract 14.5, 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2002, Glasgow, Scotland

Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930147>

Duval X, Lamotte C, Race E, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:570-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796381>

Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001, 98: 15161-6. Original-Artikel: <http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/26/15161>

- Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, et al. Pilot study of the effects of intermittent interleukin-2 on HIV-specific immune responses in patients treated during recently acquired HIV infection. *J Infect Dis* 2002; 185: 61-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11756982>
- Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting HAART: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002, 360:119-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=12126821>
- Emery S, Abrams DI, Cooper DA, et al. The evaluation of subcutaneous proleukin (interleukin-2) in a randomized international trial: rationale, design, and methods of ESPRIT. *Control Clin Trials* 2002; 23:198-220. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943448>
- Eron J, Merigan T, Kilby M, et al. for the T1249-101 Study Group. A 14-day assessment of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of T-1249, a peptide inhibitor of membrane fusion. Abstract 14, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
- Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000, 14: 1601-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983647>
- Eron JJ JR. HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000, 30 Suppl 2: S160-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860901>
- Eron JJ, Bernstein B, King M. Once-daily vs twice-daily kaletra (lopinavir/ritonavir) in antiretroviral-naïve HIV+ patients: 48-week follow-up. Abstract 409, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
- Eron JJ, Haubrich R, Lang W, et al. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, or saquinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 26: 458-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11391165>
- Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10807190>
- Eshleman SH, Jackson JB. Nevirapine resistance after single dose prophylaxis. *AIDS Rev* 2002, 4:59-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12152519>
- Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type 1 infection. *N Engl J Med* 1996, 335:817; discussion 818-9.
- Fätkenheuer G, Hoetelmans RM, Hunn N, et al. Salvage therapy with regimens containing ritonavir and saquinavir in extensively pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 1999, 13: 1485-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10465071>
- Fätkenheuer G, Römer K, Cramer P, Franzen C, Salzberger B. High rate of changes of first antiretroviral combination regimen in an unselected cohort of HIV-1 infected patients. Abstract 50, 8th ECCAT 2001, Athens, Greece.

Fätkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997, 11:F113-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386799>

Felipe G, Hernando K, Antonia SM, et al. An open randomized study comparing D4T + DDI and nevirapine (qD) vs. D4T+DDI and nevirapine BID in antiretroviral-naive, chronic HIV-1-infected patients in very early stages: Spanish scan study. Final Results. Abstract 1156, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.

Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002, 16:569-77. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873000>

Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999, 5: 512-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10229227>

Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic and body composition changes in patients switching from a PI-containing regimen to abacavir, efavirenz or nevirapine. 12 month results of a randomized study (Lipnefa). Abstract ThPE7354, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Abstract 528, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=203>

Fischl M, Ribaud H, Collier C, et al. A randomized trial comparing 2 4-drug antiretroviral regimens with a 3-drug regimen in advanced hiv disease. Abstract 41, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/12847.htm>

Flander P, Raffi F, Descamps D, et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. *AIDS* 2002, 16:561-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872999>

Foudraine NA, de Jong JJ, Weverling J, et al. An open randomized controlled trial of zidovudine plus lamivudine versus stavudine plus lamivudine. *AIDS* 1998, 12: 1513-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9727573>

Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, Suppl 1:10-5. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13596.htm>

Franti M, Nagashima K, Maddon P, et al. The CCR5 co-receptor inhibitor PRO 140 effectively controls established HIV-1 infection in vivo. Abstract 403, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13641.htm>

Franti M, O'Neill T, Maddon P, et al. PRO 542 (CD4-IgG2) has a profound impact on HIV-1 replication in the hu-PBL-SCID mouse model. Abstract 401, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13664.htm>

- Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001, 344:824-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11248160>
- French M, Amin J, Roth N, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. *HIV Clin Trials* 2002, 3:177-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12032876>
- Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2001, 15: 1793-800. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579241>
- Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS* 1999, 13 Suppl 1: S61-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546786>
- Fujiwara T, Sato A, el-Farrash M, et al. S-1153 inhibits replication of known drug-resistant strains of HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:1340-5. Original-Artikel <http://aac.asm.org/cgi/content/full/42/6/1340?view=full&pmid=9624472>
- Fujiwara T. Phase 1 multiple oral dose safety and pharmacokinetic study of S-1360, an HIV integrase inhibitor with healthy volunteers. Abstract TuPeB4431, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
- Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29:244-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873073>
- Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1614-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=10341273>
- Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 21-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782586>
- Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Imm Defic Syndr* 2002, 30:105-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=12048370>
- Garcia F, Knobel H, Sambeat MA, et al. Comparison of twice-daily stavudine plus once- or twice-daily didanosine and nevirapine in early stages of HIV infection: the scan study. *AIDS* 2000, 14:2485-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101059>

- Garcia F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001, 15: F29-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416735>
- Garcia F, Plana M, Vidal C, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: F79-86 <http://amedeo.com/lit.php?id=10449278>
- Gartland M. AVANTI 3: a randomized, double-blind trial to compare the efficacy and safety of lamivudine plus zidovudine versus lamivudine plus zidovudine plus nelfinavir in HIV-1-infected antiretroviral-naive patients. *Antivir Ther* 2001, 6:127-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491417>
- Gatell JM, Lange J, Arnaiz JA, et al. A randomized study comparing continued indinavir (800 mg tid) vs switching to indinavir/ritonavir (800/100 mg bid) in HIV patients having achieved viral load suppression with indinavir plus 2 nucleoside analogues The BID Efficacy and Safety Trial (BEST). Abstract WeOrB484, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
- Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. *AIDS* 1999, 13:2083-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546861>
- Gazzard B, Pozniak A, Arasteh K, et al. TMC125, A next-generation NNRTI, demonstrates high potency after 7 days therapy in treatment-experienced HIV-1-infected individuals with phenotypic NNRTI resistance. Abstract 4, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14022.htm>
- Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of ART. *AIDS* 2000, 14:2723-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125891>
- Gerstoff J, Dragstedt UB, Cahn P. Final analysis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin1 trial. Abstract 2853, ICAAC 2002, San Diego, USA.
- Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, et al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 226-31.. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11694828>
- Gisolf EH, Jurriaans S, Pelgrom J, et al. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. Prometheus Study Group. *AIDS* 2000, 14:405-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770543>
- Gisolf EH, van Heeswijk RP, Hoetelmans RW, Danner SA. Decreased exposure to saquinavir in HIV-1-infected patients after long-term antiretroviral therapy including ritonavir and saquinavir. *AIDS* 2000, 14: 801-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839587>
- Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspoles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. *AIDS* 2001, 15:1576-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504992>

Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996, 157:1271-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8757635>

González de Requena D, Núñez M, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002, 16:290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>

Goodgame JC, Pottage JC Jr, Jablonowski H, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected antiretroviral-naive adults. Amprenavir PROAB3001 International Study Team. *Antivir Ther* 2000, 5: 215-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=11075942>

Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. *Nat Med* 1998, 4: 215-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=9461196>

Gougeon ML, Rouzioux C, Liberman I, et al. Immunological and virological effects of long term IL-2 therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15:1729-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11546950>

Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. *Ann Intern Med* 2000, 133: 401-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975957>

Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS* 2000, 14:141-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708284>

Graham NM. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25 Suppl 1: S4-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=11126425>

Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, 16:1967-9.

Grossman H, Frechette G, Reyes F. Mega-HAART: complex protective regimens for HAART failure. *Antiviral Therapy* 1999, 4 (Supplement 1): Abstract 23, 2nd International Workshop on Salvage Therapy for HIV Infection 1999, Toronto, Canada.

Gulick R, Eron J, Bartlett JA, et al. Complete analysis of T1249-101: Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of T-1249, a peptide inhibitor of HIV membrane fusion. Abstract H-1075, 42nd ICAAC, San Diego, USA.

Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2000, 133:35-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10877738>

Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. *JAMA* 1998, 280:35-41.

Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337: 734-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287228>

Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, et al. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *AIDS* 2000, 14: 1973-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997402>

Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2001, 183:392-400. <http://amedeo.com/lit.php?id=11133370>

Haas DW, Lavelle J, Nadler JP, et al. A randomized trial of interferon alpha therapy for HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retrovir* 2000, 16:183-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=10710206>

Haberl A, Gute P, Carlebach A, et al. Once-daily therapy (NVP/DDI/3TC) for the IVDU HIV-1 infected population of the Frankfurt HIV cohort. Abstract 22398, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Switzerland.

Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther* 2000, 5:19.

Hall CS, Raines CP, Barnett SH, Moore RD, Gallant JE. Efficacy of salvage therapy containing ritonavir and saquinavir after failure of single protease inhibitor-containing regimens. *AIDS* 1999, 13: 1207-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416524>

Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, et al. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1992, 326:437-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=1346337>

Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD 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. *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>

Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>

Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. *JAMA* 2002, 288: 169-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095381>

Harley W, DeJeus E, Pistole M, et al. A 24-week randomized, controlled, open-label evaluation of adherence and convenience of continuing indinavir versus switching to ritonavir/indinavir 400/400 mg bid. Abstract 334, 8th CROI 2001,

Chicago, USA.

<http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/334.htm>

Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: F59-62.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10371167>

Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 2000, 355:2147-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=10902643>

Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 1999, 159:2221-4.

Harris M. Evaluation of the pharmacokinetics of the concurrent administration of two NNRTIs, nevirapine/delavirdine and nevirapine/efavirenz, in patients receiving multi-drug rescue therapy. Abstract 14, 3rd International Workshop on Salvage Therapy for HIV Infection 2000, Chicago, USA.

Haslett PA, Nixon DF, Shen Z, et al. Strong HIV-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. *J Infect Dis* 2000, 181: 1264-72.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10751137>

Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of HAART. *AIDS* 2000, 14: 1935-42.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10997397>

Hatano H, Vogel S, Yoder C, et al. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. *AIDS* 2000, 14: 1357-63.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10930150>

Hatzakis A, Gargalianos P, Kiosses V, et al. Low-dose IFN-alpha monotherapy in treatment-naive individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. *J Interferon Cytokine Res* 2001, 21:861-9.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11710999>

Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS, et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility: a prospective cohort analysis. *AIDS* 2002, 16:F33-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782591>

Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001, 286:171-9.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11448280>

Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS* 2001, 15: 1379-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504959>

Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. ACTG 343 Team. *N Engl J Med* 1998, 339:1261-8.

<http://amedeo.com/lit.php?id=9791141>

Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 321-5.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10882616>

Hawley P, Diniz-Piraino S, Paxton W. et al. Absence of risk of vasculitis in a hiv population taking capravirine-results of an active monitoring plan. Abstract TuPeB4549. XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain

Hawley-Foss N, Mbisa G, Lum JJ, et al. Effect of cessation of HAART during a discordant response: implications for scheduled therapeutic interruptions. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 344-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11438900>

Hazuda D. Integrase inhibitors. Abstract MoOrA137, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Hellinger JA, Iwane MK, Smith JJ, et al. A randomized study of the safety and antiretroviral activity of hydroxyurea combined with didanosine in persons infected with HIV type 1. *J Infect Dis* 2000, 181: 540-7.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10669337>

Hendrix C, Collier AC, Lederman M, et al. AMD-3100 CXCR4 receptor blocker fails to reduce HIV viral load by > 1 log following 10-day continuous infusion. Abstract 391, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13704.htm>

Hengge UR, Goos M, Esser S, et al. Randomized, controlled phase II trial of subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV patients. *AIDS* 1998; 12: F225-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=9863864>

Henry K, Erice A, Tierney C, et al. A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. ACTG 193A Study Team. *J AIDS Hum Retrovirol* 1998,19:339-49. <http://amedeo.com/lit.php?id=9833742>

Henry K, Lalezari J, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in North America and Brazil. Abstract LbOr19B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Herman JS, Ives NJ, Nelson M, et al. Incidence and risk factors for the development of indinavir-associated renal complications. *J Antimicrob Chemother* 2001, 48:355-360.

Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002, 359:1121-2.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11943262>

Hirschel B, Fagaard C, Oxenius A, et al. SSITT: a prospective trial of treatment interruption in HIV infection. Abstract 528, 9th CROI 2002, Seattle, USA

HIV Trialists' Collaborative Group. Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: meta-analyses of the randomised evidence. *Lancet* 1999, 353: 2014-25. <http://amedeo.com/lit.php?id=10376616>

Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373:123-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=7816094>

Ho DD, Zhang L. HIV-1 rebound after anti-retroviral therapy. *Nat Med* 2000, 6:736-737. <http://amedeo.com/lit.php?id=11919491>

Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995, 333:450-1.

Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. HIV-associated Hodgkin's Disease in the era of HAART - is there an improvement in survival? Abstract 504, DGHO München 2002.

Hoffmann C, Jaegel-Guedes E, Wolf E, et al. PI to Efavirenz switch effect on lipids in HIV-positive patients. Abstract WePeB4185, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.

Hoffmann C, Jaegel-Guedes E, Wolf E, et al. PI-sparing in ART-naive HIV+ patients: Efficacy and Tolerability of D4T/DDI plus Efavirenz (EFV) vs D4T/DDI plus Abacavir (ABC). Abstract WePeB4181, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa

Hogg R, Yip B, Chan K. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. Abstract TuOrB419, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.

Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001, 286:2568-77. <http://hiv.net/link.php?id=205>

Hoover DR. Would confirmatory retesting of CD4+ cells to verify AIDS status be too expensive? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, 6:537-9.

Hosseinipour M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2002, 34:1391-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11981736>

Hugen PW, Burger DM, ter Hofstede HJ, et al. Dose-finding study of a once-daily indinavir/ritonavir regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 236-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=11115954>

Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med* 1997; 126: 929-38. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9182469>

Imamichi H, Crandall KA, Natarajan V, et al. HIV type 1 quasi species that rebound after discontinuation of HAART are similar to the viral quasi species present before initiation of therapy. *J Infect Dis* 2001, 183: 36-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11106537>

Izopet J, Massip P, Souryis C, et al. Shift in HIV resistance genotype after treatment interruption and short-term antiviral effect following a new salvage regimen. *AIDS* 2000, 14: 2247-55.

Jacobson JM, Lowy I, Fletcher CV, et al. Single-dose safety, pharmacology, and antiviral activity of the HIV type 1 entry inhibitor PRO 542 in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2000, 182:326-329. <http://amedeo.com/lit.php?id=10882617>

Jacobson MA, Spritzler J, Landay A, et al. A Phase I, placebo-controlled trial of multi-dose recombinant human interleukin-12 in patients with HIV infection. *AIDS* 2002, 16:1147-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004273>

Jaeger H, Wolf E, Hoffmann C, et al. CD4 disadvantage and improved blood lipids in a large controlled 18-month trial of treatment interruptions (TIs). Abstract WePeB5880, XIV International AIDS conference 2002, Barcelona, Spain.

Jeffrey S, Corbett J, Bacheler L. In vitro NNRTI resistance of recombinant HIV carrying mutations observed in efavirenz treatment failures. Abstract 110, 6th CROI Chicago 1999, USA.

Jensen-Fangel S, Thomsen HF, Larsen L, Black FT, Obel N. The effect of nevirapine in combination with nelfinavir in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a prospective, open-label, controlled, randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27:124-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11404533>

John M, James I, McKinnon E, et al. A randomised, controlled, open-label study of revision of antiretroviral regimens containing stavudine and/or a protease inhibitor to Zidovudine/Lamivudine/Abacavir to prevent or reverse lipoatrophy: 48-week data. Abstract 700, 9th CROI 2002, Seattle. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13277.htm>

John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking ART. *AIDS* 2001, 15: 717-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371686>

Johnson D, Sanne I, Baraldi E, et al. A phase II, open-label study to evaluate the antiviral activity, safety, and tolerability of emivirine (EMV, MKC-442) and stavudine + didanosine. Abstract 502, 39th ICAAC 1999, San Francisco, USA.

Joly V, Descamps D, Yeni P. NNRTI plus PI combinations in the perspective of nucleoside-sparing or nucleoside-failing antiretroviral regimens. *AIDS Rev* 2002, 4:128-39. <http://amedeo.com/lit.php?id=12416447>

Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ* 2002, 324:757. <http://amedeo.com/lit.php?id=11923157>

Jordan W, Jefferson R, Yemofio F, et al. Nevirapine (NVP) + efavirenz (EFV) + didanosine (DDI): a very simple, safe, and effective once-daily regimen. Abstract TuPeB3207, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.

Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10⁶/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284:2193-202. <http://amedeo.com/lit.php?id=11056590>

- Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in HIV infection. *N Engl J Med* 1992, 327:581-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=1353607>
- Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS* 2001, 15:1831-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579245>
- Katlama C, Calves V, Pellegrin JL, et al: MIKADO: Saquinavir soft-gel capsule in combination with D4T/DDC. Abstract 12244, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Switzerland.
- Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. Intensification of stable background therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double-blind trial. *HIV Med* 2001, 2:27-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=11737373>
- Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption in patients with multiple therapy failures, CD4 cells <200 /mm³ and HIV RNA >50 000 cp/ml (GIGHAART ANRS 097). Abstract 5887, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
- Katzenstein D, Bosch RJ, Wang N for the ACTG 364 Study Team. Baseline phenotypic susceptibility and virologic failure over 144 weeks among nucleoside RT inhibitor experienced subjects in ACTG 364. Abstract 591, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
- Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 2000, 182: 744-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950767>
- Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1998, 351:723-4.
- Kaufmann G, Perrin L, Pantaleo G. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: The Swiss HIV Cohort Study. Abstract LB4, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org//2002/Abstract/14064.htm>
- Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14: 959-69. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853977>
- Kearney BP, Damle B, Plummer A, et al. Pharmacokinetic evaluation of tenofovir DF and enteric-coated didanosine. Abstract 9026, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
- Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 2001, 75:7462-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462018>

- Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:654-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9056009>
- Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, 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: F9-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=9543434>
- Kilby JM, Goepfert PA, Miller AP, et al. Recurrence of the acute HIV syndrome after interruption of ART in a patient with chronic HIV infection: A case report. *Ann Intern Med* 2000, 133: 435-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975961>
- Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998, 4:1302-1307. <http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>
- Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:685-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167274>
- Kilby JM, Sfakianos G, Gizzi N, et al. Safety and pharmacokinetics of once-daily regimens of soft-gel capsule saquinavir plus minidose ritonavir in HIV-negative adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:2672-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10991842>
- Kim EY, Vrang L, Oberg B, Merigan TC. Anti-HIV type 1 activity of 3'-fluoro-3'-deoxythymidine for several different multidrug-resistant mutants. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, 17:401-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11282008>
- Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, et al. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. *AIDS* 1998, 12: 2031-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9814872>
- Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 999-1008. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>
- Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to HAART predicts long-term clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 466-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462181>
- Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002, 16: 537-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872996>
- Kolte L, Dreves AM, Ersboll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in HIV-infected patients receiving HAART. *J Infect Dis* 2002, 185:1578-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12023763>
- Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* 2002, 16:543-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11872997>

- Kotler DP, Shimada T, Snow G, et al. Effect of combination antiretroviral therapy upon rectal mucosal HIV RNA burden and mononuclear cell apoptosis. *AIDS* 1998, 12:597-604. <http://amedeo.com/lit.php?id=9583599>
- Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, et al. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the HIV. *N Engl J Med*. 1996, 335:1350-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=8857018>
- Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, et al. Intensification and stimulation therapy for HIV type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive HAART. *J Infect Dis* 2002, 186:1403-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=12404155>
- Kuritzkes DR, Marschner I, Johnson VA, et al. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *AIDS* 1999, 13: 685-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397563>
- Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. *AIDS* 1998, 12:65-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=9456256>
- Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, et al. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2002, 72:123-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=12189359>
- Kurowski M, Sternfeld T, Hill A, Moecklinghoff C. Comparative pharmacokinetics and short-term safety of twice daily (bid) fortovase/ritonavir and invirase/ritonavir. Abstract 432, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13486.htm>
- Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S, et al. The HYDILE trial: efficacy and tolerance of a quadruple combination of reverse transcriptase inhibitors versus the same regimen plus hydroxyurea or hydroxyurea and interleukin-2 in HIV-infected patients failing PI-based combinations. *HIV Clin Trials* 2002, 3:263-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12187499>
- Lafeuillade A, Khiri H, Chadapaud S, Hittinger G, Halfon P. Persistence of HIV-1 resistance in lymph node mononuclear cell RNA despite effective HAART. *AIDS* 2001, 15:1965-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11600824>
- Lafeuillade A, Poggi C, Djediouane A. A pilot study of a combination of three reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 infection. *Antivir Ther* 1997, 2: 219-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=11327441>
- Lalezari J, Cohen C, Eron J, and the T20-205 study group. Forty eight week analysis of patients receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Abstract LbPp116, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
- Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, et al. A week 48 assessment of a randomized, controlled, open-label phase II trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV-1. Abstract 418, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13592.htm>

Lalezari JP, Beal JA, Ruane PJ, et al. Low-dose daily subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV+ patients: a randomized controlled trial. *HIV Clin Trials* 2000, 1:1-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590500>

Lallemant F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving HAART combinations with and without protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 30: 187-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045681>

Lambert DM, Zhou J, Medinas R, et al. HIV-1 isolates from patients treated with T-20 are sensitive to the second generation fusion inhibitor T1249. *Antiviral Ther* 1999, 4 (suppl 1):8.

Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2002, 102:154-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11846457>

Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000, 14:1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>

Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatment on HIV incidence. *AIDS* 2001, 15:1287-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426074>

Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002, 16:21-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741159>

Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002, 185: 471-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865399>

Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999, 282: 2220-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=1060597>

Ledergerber B, Egger M, Opravil 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10093977>

Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* 2000, 14: 2635-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125881>

Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS* 2001, Suppl 2:S11-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11424971>

Lepri AC, Miller V, Phillips AN, et al. The virological response to HAART over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the

weeks 4-8 viral load. *AIDS* 2001, 15: 47-54.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11192867>

Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Ann Intern Med* 1998, 129:573-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9758579>

Lichterfeld M, Nischalke HD, Bergmann F, et al. Long-term efficacy and safety of ritonavir/indinavir at 400/400 mg twice a day in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as first line antiretroviral therapy. *HIV Med* 2002, 3:37-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=12059949>

Lin PF, Guo K, Fridell R, et al. Identification and characterization of a novel inhibitor of HIV-1 entry - II: Mechanism of Action. Abstract 10, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14126.htm>

Lin PF, Robinson B, Gong YF, et al. Identification and characterization of a novel inhibitor of HIV-1 entry - I: virology and resistance. Abstract 9, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14125.htm>

Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1683-4.

Liuzzi G, Chirianni A, Bagnarelli P, et al. A combination of nucleoside analogues and a protease inhibitor reduces HIV-1 RNA levels in semen: implications for sexual transmission of HIV infection. *Antivir Ther* 1999, 4:95-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682154>

Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* 2002, 36:621-3. 11918509

Lori F, Jessen H, Lieberman J, et al. Treatment of HIV infection with hydroxyurea, didanosine, and a protease inhibitor before seroconversion is associated with normalized immune parameters and limited viral reservoir. *J Infect Dis* 1999, 180: 1827-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10558937>

Lori F, Lewis MG, Xu J, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000, 290:1591-3.

Lori F, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV infection. *JAMA* 2001, 286: 2981-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11743839>

Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of HIV-type 1 replication. *Science* 1994, 266:801-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=7973634>

Lori F, Maserati R, Foli A, et al. Structured treatment interruptions to control HIV-1 infection. *Lancet* 2000, 355: 287-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10675080>

Losso MH, Belloso WH, Emery S, et al. A randomized, controlled, phase II trial comparing escalating doses of subcutaneous interleukin-2 plus antiretrovirals versus antiretrovirals alone in HIV-infected patients with CD4+ cell counts $\leq 350/\text{mm}^3$. *J Infect Dis* 2000, 181:1614-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10823761>

- Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720507>
- Maggiolo F, Migliorino M, Caprioli S, et al. Once-a-day therapy for HIV infection. Abstract 1167, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
- Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther* 2001, 6: 249-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11878406>
- Maggiolo F, Migliorino M, Piralì A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25:36-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=11064502>
- Maher K, Klimas N, Fletcher MA. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22:358-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=10634197>
- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002, 359:727-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
- Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from HIV type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990, 3:144-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=1967309>
- Mannheimer S, Friedland G, Matts J, et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for HIV-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1115-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915001>
- Marcus K, Truffa M, Boxwell D, Toerner J. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: cases from the FDA's adverse event reporting system. Abstract LB14, 9th CROI 2002, Seattle, USA <http://www.retroconference.org//2002/Abstract/14036.htm>
- Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:45-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352149>
- Marimoutou C, Chene G, Mercie P, et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27:161-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11404538>

Martin C, Sonnerborg A, Svensson JO, Stahle L. Indinavir-based treatment of HIV-1 infected patients: efficacy in the central nervous system. *AIDS* 1999, 13: 1227-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416527>

Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15:1261-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426070>

Martinez E, Romeu J, Garcia-Viejo A, et al. An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy. Abstract 668, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=207>

Martinez-Picado J, Morales-Lopetegui K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS* 2002, 16:895-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11919491>

Martínez-Picado X, Savara A, Sutton L, D'Aquila R. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV-1. *J Virol* 1999, 73: 3744-3752.

Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 71-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>

Masquelier B, Breilh D, Neau D, et al. HIV-1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:2926-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=12183249>

Mauss S, Corzillius M, Wolf E, et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* 2002, 3:49-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=12059951>

McCallister S, Sabo J, Galitz L, Mayers D. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics of tipranavir and ritonavir and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers (BI 1182.5). Abstract 434, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13434.htm>

McComsey G, Lonergan T, Fisher R, et al. Improvements in lipodystrophy are observed after 24 weeks when stavudine is replaced by either abacavir or zidovudine. Abstract 701, 9th CROI 2002, Seattle. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/12662.htm>

McCreedy B, Borroto-Esoda K, Harris J, et al. Genotypic and phenotypic analysis of HIV-1 from patients receiving therapy containing two NRTIs in combination with the NNRTI, emivirine (MKC-442). Abstract 1173, 39th ICAAC 1999, San Francisco, USA.

McMahon D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naive

- HIV-1-infected adults. *Antivir Ther* 2001, 6: 105-14.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11491415>
- Mellors J, Bennett FVK, Hellmann NS for the ACTG 398 Study Team. Efavirenz hypersusceptibility improves virologic response to multidrug salvage regimens in ACTG 398. Abstract 45, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
<http://www.retroconference.org/2002/Abstract/12985.htm>
- Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997, 126:946-954. <http://amedeo.com/lit.php?id=9182471>.
- Metzner KJ, Bonhoeffer S, Fischer M, et al. Detection of minor populations of drug-resistant viruses in patients undergoing structured treatment interruptions. *Antiviral Therapy* 2000, 7(suppl 1): S73
- Mewshaw JP, Myrick FT, Wakefield DA, et al. Dioxolane guanosine, the active form of the prodrug diaminopurine dioxolane, is a potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 isolates from patients for whom standard nucleoside therapy fails. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29:11-20.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11782585>
- Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of HAART. *Clin Infect Dis* 1999, 29:1423-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=10585790>
- Mildvan D, Bassiakos Y, Zucker ML, et al. Synergy, activity and tolerability of zidovudine and interferon-alpha in patients with symptomatic HIV-1 infection: ACTG 068. *Antivir Ther* 1996; 1: 77-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=11321183>
- Miller KD, Cameron M, Wood LV, et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000, 133:192-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10906833>
- Miller V, Cozzi-Lepri A, Hertogs K, et al. HIV drug susceptibility and treatment response to mega-HAART regimen in patients from the Frankfurt HIV cohort. *Antivir Ther* 2000, 5:49-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=10846593>
- Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000, 14: 2857-67 <http://amedeo.com/lit.php?id=11153667>
- Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIV Med* 2002, 3:135-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010361>
- Miller V, Staszewski S, Boucher CAB, Phair JP. Clinical experience with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 1997, 11 (suppl A): S157-164.
- Miller V, Staszewski S, Sabin C, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of HAART-induced suppression of HIV load. *J Infect Dis* 1999, 180:530-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395876>
- Mitsuyasu R. Immune therapy: non-HAART management of HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002, 185 (Suppl 2): S115-22.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12001032>

Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. *AIDS* 1998, 12:F103-9.

<http://amedeo.com/lit.php?id=9708399>

Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002, 16:1663-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=12172088>

Mocroft A, Devereux H, Kinloch-de-Loes S, et al. Immunological, virological and clinical response to highly active antiretroviral therapy treatment regimens in a complete clinic population. *AIDS* 2000, 14:1545-1552

Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. *AIDS* 1998, 12:2161-2167.

Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11071184>.

Mocroft A, Phillips AN, Miller V, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2001, 15:201-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216928>

Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* 2001, 15:185-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216926>

Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 198-200. <http://amedeo.com/lit.php?id=10619755>

Mole L, Schmidgall D, Holodniy M. A pilot trial of indinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once-daily four-drug regimen for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27: 260-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464145>

Molina J, Perusat S, Ferchal F, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults: 64-week follow-up of the ANRS 091 trial. Abstract 321, 8th CROI 2001, Chicago, USA.

Molina JM, Chene G, Ferchal F, et al. The ALBI trial: a randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with HIV. *J Infect Dis* 1999, 180: 351-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10395849>

Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2000, 182: 599-602. <http://amedeo.com/lit.php?id=10915095>

Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:2249-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=12069982>

- Montaner JS, Harrigan PR, Jahnke N, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS* 2001, 15:61-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192869>
- Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. *JAMA* 1998, 279: 930-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9544767>
- Moore AL, Youle M, Lipman M, et al. Raised viral load in patients with viral suppression on HAART: transient increase or treatment failure? *AIDS* 2002, 16:615-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873005>
- Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS* 2001, 15:617-20.
- Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS* 2000, 14: 273-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10716503>
- Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 23: 128-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=10737427>
- Moyle GJ, Gazzard BG. Finding a role for zalcitabine in the HAART era. *Antivir Ther* 1998, 3: 125-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682130>
- Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS* 2001, 15: F1-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192874>
- Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. *HIV Med* 2002, 3:146-55. Review. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010362>
- Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials* 2001, 2:323-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590535>
- Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol* 2002, 12:179-93.
- Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:11-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12352145>
- Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002, 34:504-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797178>
- Negredo E, Ribera E, Viciano P, et al. QD multicenter study: simplification therapy with once daily NVP+DDI+TDF. Abstract LbPeB9017, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, et al. HIV-1 rebound during interruption of HAART has no deleterious effect on reinitiated treatment. *AIDS* 1999, 13: 677-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397562>

Anónimo. An open-label randomized trial to evaluate different therapeutic strategies of combination therapy in HIV-1 infection: design, rationale, and methods of the INITIO. *Control Clin Trials* 2001, 22:160-75.

Noble S, Goa KL. Amprenavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs* 2000, 60:1383-410. <http://amedeo.com/lit.php?id=11152018>

Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1-infected adults. *J Infect Dis* 1999, 180: 1050-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10479130>

Núñez M, Soriano V, Martín-Carbonero L, et al. SENC trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials* 2002; 3:186-94.

Nunnari G, Otero M, Dornadula G, et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. *AIDS* 2002, 16:39-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741161>

O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995, 86:1082-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7620162>

Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Infect Dis* 2002, 185: 1251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>

Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10(6)/l. *AIDS* 2002, 16:1371-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131214>

Ortiz GM, Nixon DF, Trkola A, et al. HIV-1-specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of HAART. *J Clin Invest* 1999, 140, R: 13-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=10491418>

Oxenius A, Price DA, Gunthard HF, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99:13747-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370434>

Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998, 4: 208-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=9461195>

Palella FJ JR, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998, 338:853-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9516219>

Pappasavvas E, Ortiz GM, Gross R, et al. Enhancement of HIV type 1-specific CD4 and CD8 T cell responses in chronically infected persons after temporary treatment interruption. *J Infect Dis* 2000, 182:766-775.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10950770>

Paredes R, López Benaldo de Quirós JC, Fernández-Cruz E, Clotet B, Lane HC. The potential role of interleukin-2 in patients with HIV infection. *AIDS Rev* 2002; 4:36-40.

Paredes R, Puig T, Arno A, et al. High-dose saquinavir plus ritonavir: long-term efficacy in HIV-positive protease inhibitor-experienced patients and predictors of virologic response. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22:132-8.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10843526>

Parekh B, Phillips S, Granade TC, et al. Impact of HIV type 1 subtype variation on viral RNA quantitation. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:133-42.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10029245>

Parish MA, Tarwater P, Lu M, Raines C, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to HAART. Abstract 1439, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000, 133:21-30.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10877736>

Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997, 387:188-91.

<http://amedeo.com/lit.php?id=9144290>

Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-6.

<http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>

Pezzotti P, Pappagallo M, Phillips AN, et al. Response to HAART according to duration of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 26:473-9.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11391168>

Phillips A, Youle M, Tyrer M, et al. CD4 count changes in people interrupting HAART therapy after a CD4 count increase. Abstract 361, 8th CROI 2001, Chicago, USA.

<http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/361.htm>

Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. *AIDS* 2001, 15: 2379-84.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11740188>

Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A, et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS* 2001;15:2385-95.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11740189>

Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001, 286:2560-7.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11722270>

- Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. *Trilege. N Engl J Med* 1998, 339: 1269-76.
<http://amedeo.com/lit.php?id=9791142>
- Picard V, Angelini E, Maillard A, et al. Comparison of genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 isolates from patients treated with stavudine and didanosine or zidovudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2001, 184:781-4.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11517441>
- Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998, 12:745-50.
<http://amedeo.com/lit.php?id=9619806>
- Piketty C, Race E, Castiel P, et al. Phenotypic resistance to protease inhibitors in patients who fail on HAART predicts the outcome at 48 weeks of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz. *AIDS* 2002, 14: 626-8.
- Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis* 2001, 183:1328-35.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11294663>
- Piliero P, Cahn C, Pantaleo G, et al. Atazanavir: A Once-Daily Protease Inhibitor with a Superior Lipid Profile: Results of Clinical Trials Beyond Week 48. Abstract 706, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13827.htm>
- Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001, 344:984-96.
- Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002, 7:81-90.
- Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet* 2001, 358: 1760-5
<http://amedeo.com/lit.php?id=11734232>
- Pollard R, Ive P, Farthing C, et al. Stavudine XR vs stavudine IR as part of potent antiretroviral combination therapy: 24-week safety and antiviral efficacy. Abstract 411, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13559.htm>
- Pollard RB, Tierney C, Havlir D, et al. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naive (ACTG 298). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:699-704. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167276>
- Pomerantz RJ. Reservoirs of HIV type 1: the main obstacles to viral eradication. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 91-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11731950>

- Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13:1873-1880.
- Powderly WG. Long-term exposure to lifelong therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29 Suppl 1: S28-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11832699>
- Press N, Kimel G, Harris M, et al. Case series assessing the safety of mycophenolate as part of multidrug rescue treatment regimens. *HIV Clin Trials* 2002, 3:17-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11819181>
- Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm>
- Proenca P, Sa S, Xavier A, et al. Once daily therapy with nevirapine/ didanosine/ lamivudine in a non adherent population Abstract Tu3231, 13th World AIDS Conference 2000, Durban, South Africa. <http://www.iac2000.org/abdetail.asp?ID=TuPeB3231>
- Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. *N Engl J Med* 2000, 342:9219. <http://amedeo.com/lit.php?id=10738050>
- Raboud JM, Montaner JS, Conway B, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=9764780>
- Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22: 260-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770346>
- Raffi F, Chene G, Lassalle R, et al. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001, 2:330-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590536>
- Raffi F, Reliquet V, Ferre V, et al. The VIRGO study: nevirapine, didanosine and stavudine combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1-infected adults. *Antivir Ther* 2000, 5: 267-72.
- Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, et al. Salvage therapy with lopinavir/ritonavir, amprenavir +/- an additional boost with ritonavir in HIV infected patients with multiple treatment failure: Final 26-week results of Puzzle 1 - ANRS104 study. Abstract H-1078, 42th ICAAC 2002, San Diego, USA.
- Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: ADAM study. *Lancet* 1998, 352: 185-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=9683207>
- Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397561>

- Reynes J, R. Rouzier R, Kanouni T. SCH C: safety and antiviral effects of a CCR5 receptor antagonist in HIV-1- infected subjects. Abstract 1, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/14090.htm>
- Riley J, Wojcik L, Xu S, Strizki J. Genotypic and phenotypic analysis of in vitro generated HIV-1 escape isolates to the CCR5 antagonist SCH-C. Abstract 397, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/12846.htm>
- Rizzardi GP, DeBoer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiretroviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. J Clin Invest 2000, 105:777-782. <http://amedeo.com/lit.php?id=10727446>
- Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with HAART. J Clin Invest 2002, 109:681-688. <http://amedeo.com/lit.php?id=11877476>
- Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, et al. Anti-HIV activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:612-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9517941>
- Robbins G, Shafer R, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparisons of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20A, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
- Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent HIV protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:2093-2099. Original-Artikel: <http://aac.asm.org/cgi/content/full/44/8/2093?view=full&pmid=10898681>
- Rodriguez CG, Vila J, Capurro AF, . Combination therapy with hydroxyurea versus without hydroxyurea as first line treatment options for antiretroviral-naive patients. HIV Clin Trials 2000, 1:1-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590492>
- Rodriguez-French A, Nadler J, and the Neat Study Team. The NEAT Study: GW433908 efficacy and safety in anti-retroviral therapy naive subjects, preliminary 24-week results. Abstract H-166, 42th ICAAC 2002, San Diego, USA.
- Roge BT, Katzenstein TL, Gerstoft J. Comparison of P-triglyceride levels among patients with HIV on randomized treatment with ritonavir, indinavir or ritonavir/saquinavir. Scand J Infect Dis 2001, 33:306-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=11345223>
- Roger PM, Breittmayer JP, Durant J, et al. Early CD4(+) T cell recovery in HIV-infected patients receiving effective therapy is related to a down-regulation of apoptosis and not to proliferation. J Infect Dis 2002, 185: 463-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865398>
- Rosenbach KA, Allison R, Nadler JP. Daily dosing of HAART. Clin Infect Dis 2002, 34: 686-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=11823957>

Ruane P, Parenti D, Hesselthaler S, et al. The PI-sparing compact quad regimen of Combivir/abacavir/efavirenz is potent and well-tolerated in antiretroviral therapy (ART) naïve subjects with high viral loads: 24-week data. Abstract 221, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.

Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, et al. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 15: F19-27. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416734>

Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27: 229-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=11464141>

Ruiz N, Nusrat R, Lauenroth-Mai E, et al. Study DPC 083-203, a phase II comparison of 100 and 200 mg once-daily DPC 083 and 2 NRTIs in patients failing a NNRTI-containing regimen. Abstract 6, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13700.htm>

Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 1998, 12: F71-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9631134>

Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. Didanosine plus stavudine with or without hydroxyurea in HIV-1-infected patients: 1 year follow-up. *Antivir Ther* 1998, 3 (Suppl 4): 65-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10723515>

Saag M, Cahn P, Raffi F, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of emtricitabine QD to stavudine BID. Abstract LB1, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.

Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). *AIDS* 2001, 15:1971-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11600825>

Sabin A, Phillips A, Fusco J, et al. The effect of treatment interruption in pts. with virologic failure: results from a multi-cohort collaborative study. Abstract 365, 8th CROI 2001, Chicago, USA.. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/365.htm>

Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of HIV protease inhibitors used in combination with amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:3663-8.

Salzberger B, Rockstroh J, Wieland U, et al. Clinical efficacy of protease inhibitor based antiretroviral combination therapy--a prospective cohort study. *Eur J Med Res* 1999, 4:449-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=10585299>

Sankatsing S, Weverling G, van't Klooster G, et al. TMC125 monotherapy for 1 week results in a similar initial rate of decline of HIV-1 RNA as therapy with a 5-

drug regimen. Abstract 5, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13427.htm>

Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the AIDS or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996, 335:1099-106.
<http://amedeo.com/lit.php?id=8813040>

Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. *AIDS* 1999, 13: F115-21.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10597772>

Schinazi RF, Mellors J, Bazmi H, et al. DPC 817: a cytidine nucleoside analog with activity against zidovudine- and lamivudine-resistant viral variants. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:1394-401.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11959574>

Schols D, Claes S, De Clerq E, et al. AMD-3100, a CXCR4 antagonist, reduced HIV viral load and X4 virus levels in humans. Abstract 2, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13443.htm>

Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002, 16:1257-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>

Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. *AIDS* 2001, 15: 1019-23.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11399984>

Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). Abstract 562, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13757.htm>

Schwarze S. Getretener Quark wird breit, nicht stark: Was man von den "AIDS-Skeptikern" wirklich lernen kann. <http://hiv.net/2010/news2001/n1219.htm>

Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. *AIDS* 2002, 16:2342-2344.

Sendi PP, Bucher HC, Harr T, et al. Cost effectiveness of HAART in HIV-infected patients. Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 1999, 13:1115-22.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10397543>

Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. *HIV Clin Trials* 2002, 3:361-70.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12407485>

Sereti I, Lane HC. Immunopathogenesis of HIV: implications for immune-based therapies. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 1738-55.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11360217>

Shafer R, Robbins G, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the HIV protease. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:3218-24.
<http://amedeo.com/lit.php?id=9835517>

Sharkey ME, Teo I, Greenough T, et al. Persistence of episomal HIV-1 infection intermediates in patients on HAART. *Nat Med* 2000, 6: 76-81.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10613828>

Shearer W, Israel R, Starr S, et al., for the PACTG Protocol 351 Study Team. Recombinant CD4-IgG2 in HIV type 1-infected children: phase 1/2 study. *J Infect Dis* 2000, 182:1774-1779. <http://amedeo.com/lit.php?id=11069253>

Shulman N, Zolopa A, Havlir D, et al. virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in HIV-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:3907-3916. <http://amedeo.com/lit.php?id=12435695>

Sierra-Madero J. Antiviral activity, safety and pharmacokinetics of mozenavir (DMP 450), a novel cyclic urea protease inhibitor, in combination with d4t and 3tc in treatment-naïve hiv-1 infected patients (study DMP-102). Abstract 2, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.

Siliciano R. Prospects for the eradication or long-term control of HIV infection. Abstract MoOr103, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS* 2002, 16:2035-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370502>

Skowron G, Kuritzkes DR, Thompson MA, et al. Once-daily quadruple-drug therapy with adefovir dipivoxil, lamivudine, didanosine, and efavirenz in treatment-naïve HIV type 1-infected patients. *J Infect Dis* 2002, 186:1028-33.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12232846>

Skowron G, Stein D, Drusano G, et al. The safety and efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Sargramostim) added to indinavir- or ritonavir-based antiretroviral therapy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1999, 180:1064-71.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10479132>

Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4+ cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 28: 313-9.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11707666>

Smith D, Hales G, Roth N, et al. A randomized trial of nelfinavir, ritonavir, or delavirdine in combination with saquinavir-SGC and stavudine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2001, 2:97-107.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11590517>

Smith KA. Low-dose daily interleukin-2 immunotherapy: accelerating immune restoration and expanding HIV-specific T-cell immunity without toxicity. *AIDS* 2001, 15 Suppl 2: S28-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=11424974>

Sommadossi JP. HIV protease inhibitors: pharmacologic and metabolic distinctions. *AIDS* 1999, 13 Suppl 1: S29-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546783>

Soriano V. Sequencing antiretroviral drugs. *AIDS* 2001, 15: 547-551.

Squires K, Gatell J, Piliro P, et al. AI424-007: 48-week safety and efficacy results from a phase II study of a once-daily HIV-1 protease inhibitor, BMS-232632. Abstract 15, 8th CROI 2001, Chicago, USA.

Squires K, Johnson V, Katlama C, et al. The Atlantic Study: a randomized, open-labeled trial comparing two protease inhibitor (PI)-sparing anti-retroviral strategies versus a standard PI-containing regimen, final 48 week data. Abstract LbPeB7046, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.

Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000, 14: 1591-600. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983646>

Squires KE, Thiry A, Giordano M, for the AI424-034 International Study Team. Atazanavir QD and efavirenz QD with fixed-dose ZDV + 3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (AI424-034). Abstract H-1076, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.

Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>

Staszewski S, Dauer B, Stephan C, et al. Switch to a simple boosted double protease inhibitor regimen of lopinavir/r and saquinavir without reverse transcriptase inhibitors after multiple therapy failures. Abstract 4427, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Staszewski S, Gallant J, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy: 48-week interim results. Abstract LB17, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>

Stek M, Hirschel B, Benetucci J, et al. European and South American study of indinavir, efavirenz and ritonavir (EASIER). Abstract Lb2208, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated hiv-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.

Stellbrink HJ, Hufert FT, Tenner-Racz K, et al. Kinetics of productive and latent HIV infection in lymphatic tissue and peripheral blood during triple-drug combination therapy with or without additional interleukin-2. *Antivir Ther* 1998, 3: 209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10682140>

Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002, 16:1479-87. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131185>

Stephan C, Lutz T, Kurowski M, et al. Lopinavir/Ritonavir versus Ritonavir 100 mg boosted Saquinavir plasma levels. Abstract 4561, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. *AIDS* 2001, 15:2251-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11698698>

Stoll M, Claes C, Schulte E, et al. Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after the introduction of HAART. *Eur J Med Res* 2002, 7:463-471

Stolte IG, Coutinho RA. Risk behaviour and sexually transmitted diseases are on the rise in gay men, but what is happening with HIV? *Curr Opin Infect Dis* 2002, 15:37-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964904>

Strizki JM, Xu S, Wagner NE, et al. SCH-C (SCH 351125), an orally bioavailable, small molecule antagonist of the chemokine receptor CCR5, is a potent inhibitor of HIV-1 infection in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98:12718-12723. Original-Artikel: <http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/22/12718>

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000, 283: 74-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10632283>

Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002, 35:182-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>

Suo Z, Johnson KA. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. *J Biol Chem* 1998, 273:27250-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9765248>

Szcech GM, Furman P, Painter GR, et al. Safety assessment, in vitro and in vivo, and pharmacokinetics of emivirine, a potent and selective nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of HIV type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:123-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=10602732>

- Taffe P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. *AIDS* 2002, 16: 747-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964531>
- Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in HIV-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. *J Infect Dis* 2002, 186:851-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12198623>
- Tebas P, Patick AK, Kane EM, et al. Virologic responses to a ritonavir--saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS* 1999, 13: F23-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202820>
- Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS* 2001, 15:1749-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579235>
- Telenti A. New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:137-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010168>
- Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *AIDS* 2000, 14:971-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853978>
- Thomas S, Cass L, Prince W, Segal M. Brain and CSF entry of the novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, GW420867X. *Neuroreport* 2000, 11:3811-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11117496>
- Torre D, Tambini R, Speranza F. Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001, 2: 113-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11590519>
- Tortajada C, Garcia F, Plana M, et al. Comparison of T-cell subsets' reconstitution after 12 months of highly active antiretroviral therapy initiated during early versus advanced states of HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 296-305. <http://amedeo.com/lit.php?id=11114829>
- Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002. 29:275-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873077>
- Tremblay C, Poulain D, Hicks JL, et al. T-20 and DAPD have synergistic in vitro anti-HIV interactions. Abstract 393, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13137.htm>
- Trkola A, Ketas TJ, Nagashima KA, et al. Potent, broad-spectrum inhibition of HIV type 1 by the CCR5 monoclonal antibody PRO 140. *J Virol* 2001, 75:579-88. Original-Artikel: <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/2/579?view=full&pmid=11134270>
- Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Psychological impact of structured treatment interruptions in patients with prolonged undetectable HIV-1 viral loads. *AIDS* 2001, 15: 1904-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579263>

Valdez H, Connick E, Smith KY, et al. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. *AIDS* 2002, 16:1859-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=12351945>

Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001, 15: 2407-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740191>

Van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, et al. Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1-infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. *Antivir Ther* 2001, 6:201-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11782591>

Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Hoetelmans RM, et al. The steady-state plasma pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with a low dose of ritonavir in twice daily dosing regimens in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 1999, 13: F95-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10513637>

Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. Once-daily dosing of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-1-infected individuals: a pharmacokinetic pilot study. *AIDS* 2000, 14: F103-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894270>

van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2000, 14:F77-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853971>

Van Rij RP, Visser JA, Naarding M, et al. In vivo evolution of X4 HIV-1 variants in the natural course of infection coincides with reduced sensitivity to CXCR4 antagonists. Abstract 395, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/12981.htm>

Veldkamp AI, Harris M, Montaner JS, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1-infected persons. *J Infect Dis* 2001, 184: 37-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11398107>

Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001; 15: 1089-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416710>

Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. *AIDS* 2000, 14:117-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10708281>

Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001, 183: 1290-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11262215>

Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/Combivir is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naïve adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Abstract 63, 1st

IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.

Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med* 2002, 3:277-282.

<http://amedeo.com/lit.php?id=12444946>

Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4- positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990, 322:941-9.

<http://amedeo.com/lit.php?id=1969115>

Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002, 346:2039-46.

<http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

Walsh JC, Horne R, Dalton M. Reasons for non-adherence to ART: patients' perspectives provide evidence of multiple causes. *AIDS Care* 2001, 13:709-720. <http://amedeo.com/lit.php?id=11720641>

Walter EA, Gilliam B, Delmar JA, et al. Clinical implications of identifying non-B subtypes of HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2000, 31:798-802.

Wensing AM, Reedijk M, Richter C, Boucher CA, Borleffs JC. Replacing ritonavir by nelfinavir or nelfinavir/saquinavir as part of HAART leads to an improvement of triglyceride levels. *AIDS* 2001, 15:2191-3.

Whitcomb JM, Deeks S, Huang W. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.

<http://www.retroconference.org/2000/abstracts/234.htm>

Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS* 2002, 16:F41-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12370521>

Wire MB, Ballow C, Preston S, et al. An assessment of plasma amprenavir pharmacokinetics following administration of two GW433908 and ritonavir regimens in combination with efavirenz in healthy adult subjects (APV10010). Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13503.htm>

Wit FW, van Leeuwen R, Weverling GJ. et al. Outcome and predictors of failure of HAART: One-year follow-up of a cohort of HIV type 1-infected persons. *J Inf Dis* 1999, 179: 790-798. <http://amedeo.com/lit.php?id=10068573>

Wolfe P, Hawley P, Boccia G, et al. Safety and efficacy of capravirine versus placebo in HIV-infected patients failing a NNRTI-containing regimen: results of a phase II, double blind, placebo controlled trial. Abstract 323, 8th CROI 2001, Chicago, USA.

<http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/323.htm>

Wood R, Hawkins DA, Moyle G, et al. Second placebo-controlled study in naive individuals confirms the role of delavirdine in highly active antiretroviral,

protease-sparing treatment. Abstract 624. 6th CROI 1999, Chicago, USA.
<http://www.retroconference.org/99/abstracts/624.htm>

Wood R, Montoya JG, Kundu SK, Schwartz DH, Merigan TC. Safety and efficacy of polyethylene glycol-modified interleukin-2 and zidovudine in HIV type 1 infection: a phase I/II study. *J Infect Dis* 1993, 167:519-25.
<http://amedeo.com/lit.php?id=8095058>

Wu H, Kuritzkes DR, McClernon DR, et al. Characterization of viral dynamics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. *J Infect Dis* 1999, 179: 799-807. <http://amedeo.com/lit.php?id=10068574>

Xu S, Wojcik L, Strizki J. Antagonism of the CCR5 Receptor by SCH-C leads to elevated beta-chemokine levels and receptor expression in chronically treated PBMC cultures. Abstract 398, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/12848.htm>

Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to HAART in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001, 15:735-46.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11371688>

Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002, 288: 222-35.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12095387>

Yoshinaga T, Sato A, Fujishita T, Fujiwara T. S-1360: in vitro activity of a new HIV-1 integrase inhibitor in clinical development. Abstract 8, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13161.htm>

Youle M, Tyrer M, Fisher M, et al. Brief report: two-year outcome of a multidrug regimen in patients who did not respond to a protease inhibitor regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002, 29:58-61.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11782591>

Zala C, Patterson P, Coll P, et al. Virological response and safety at 48 weeks of double boosted protease inhibitors with lopinavir/r plus either saquinavir or amprenavir in heavily pretreated HIV infected patients. Abstract 4492, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 368-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917241>

Zeller V, Charlois C, Duvivier C, et al. Pseudo-primary infection syndrome following discontinuation of antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2001, 6: 191-3.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11808754>

Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340: 1605-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=10341272>

Capítulo 3*. Efectos secundarios del TARGA

Introducción

Los efectos secundarios del TARGA constituyen un problema fundamental en el control de los pacientes con infección por el VIH. En realidad, el tratamiento de este proceso consiste en la búsqueda de un balance, lo más favorable posible para los pacientes, entre el beneficio de la supresión del VIH y el riesgo que suponen los efectos adversos de los antirretrovirales. Tras iniciar el TARGA, más de la mitad de los pacientes necesitan cambiar de tratamiento en los primeros meses, debido a los efectos secundarios. E incluso, según algunos estudios, hasta el 20 % de pacientes rechazan tomar TARGA, justamente por temor a esos efectos adversos (Higleyman 2000).

Al iniciar el tratamiento, el médico debe informar detalladamente a los pacientes sobre las características de los efectos secundarios más importantes que pueden presentar, de modo que sean capaces de reconocerlos, y consultar sobre ellos cuando sea necesario. Esto es especialmente importante en algunos casos concretos, como en la reacción de hipersensibilidad al abacavir, o en las polineuropatías, que pueden ocasionar daños irreversibles si no se retira el medicamento responsable en las fases iniciales de su aparición. Prever estos problemas y solucionarlos cuando aparecen es de gran utilidad para mejorar la adherencia al TARGA. No obstante, al informar a los pacientes, debe tenerse suficiente cuidado para no causarles temores infundados o exagerados. Los prospectos de los fármacos con frecuencia impresionan negativamente a los pacientes, debido a enorme lista de posibles efectos adversos que suelen incluir. En ese caso, conviene hacer ver al paciente que la mayoría de dichos efectos secundarios son banales o muy raros. De hecho, en muchas ocasiones no es fácil distinguir si determinadas molestias son auténticos efectos secundarios, o síntomas de la propia infección por el VIH, o de otras enfermedades. Para aclarar estos detalles, lo más útil es la realización de una historia clínica detallada, que por ejemplo tenga en cuenta detalles como la posible toma de medicamentos que no requieren receta. Otros detalles importantes a tener en cuenta para aclarar el significado de los síntomas son la intensidad de los mismos, las variaciones que experimentan, y su reaparición o no en determinadas circunstancias.

De todos modos, la mayoría de pacientes tolera bien el TARGA, incluso durante años. A pesar de ello, es recomendable que cada paciente acuda regularmente, cada tres o cuatro meses, a su médico especialista en infección por el VIH, aunque se encuentre asintomático. En cada visita debe efectuarse al menos una anamnesis, una exploración física y un control de las constantes vitales y del peso corporal.

* Adaptado de C. Schieferstein

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales constituyen el efecto secundario más común de la mayoría de antirretrovirales de todos los grupos. Son especialmente frecuentes con los inhibidores de la proteasa (IP), y ocurren sobre todo en las primeras semanas de tratamiento. Entre esos trastornos figuran las molestias abdominales inespecíficas, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. También puede aparecer ardor epigástrico, meteorismo, dolor abdominal o estreñimiento. Las náuseas son muy frecuentes con el AZT, y la diarrea es frecuente también con AZT, con ddl y con todos los IP, especialmente con nelfinavir, saquinavir y lopinavir/r.

Todos estos trastornos gastrointestinales, pueden ser suficientemente intensos como para interferir con las actividades cotidianas, y además ocasionalmente pueden causar deshidratación, malnutrición y pérdidas de peso. Otra consecuencia de los mismos es que no se absorban bien los fármacos y no se alcancen niveles plasmáticos suficientes.

Como señalábamos antes, lo más habitual es que estos efectos secundarios aparezcan nada más iniciarse el tratamiento. Por tanto, es conveniente que los pacientes estén informados sobre ellos, y sobre su desaparición espontánea en unas pocas semanas, incluso continuando el tratamiento. Si estos síntomas aparecen en pacientes que están tomando el TARGA desde hace tiempo con buena tolerancia, debe buscarse una etiología diferente, y no atribuirlos sin más a los medicamentos.

Cuando ocurren estos trastornos, algunas medidas sencillas pueden ser de utilidad para aliviarlos. Por ejemplo, cuando un medicamento se tolera mal al tomarlo con el estómago vacío, puede probarse a tomarlo con comida, con lo que muchas veces ocasiona menos problemas. Si se trata de medicamentos que se absorben mejor al tomarlos con el estómago vacío, como ddl, puede probarse a tomarlos con una pequeña cantidad de comida pobre en grasas, que probablemente disminuirá la mala tolerancia y en definitiva mejorará la absorción. Las infusiones como el te o la manzanilla también pueden ayudar a tolerar mejor los fármacos. Los alimentos ricos en grasas y los derivados lácteos no son aconsejables en estas circunstancias, ya que claramente empeoran la absorción de ddl y de otros medicamentos. Es conveniente que los pacientes con este tipo de síntomas eviten el café, el tabaco, el alcohol y las comidas ricas en especias, ya que todos estos productos tienden a producir o agravar los trastornos gastrointestinales.

Otra posibilidad es la utilización de tratamientos sintomáticos, como metoclopramida, dimenhidrinato, ranitidina u ondansetron. En general, estos medicamentos, es mejor utilizarlos de modo continuado y no esporádicamente cuando aparecen los síntomas. Los antieméticos conviene tomarlos 30 a 45 minutos antes de los antirretrovirales. Generalmente, tras unas pocas semanas, estos tratamientos pueden retirarse de un modo paulatino.

En pacientes con diarrea es conveniente asegurarse de que no existen otros procesos, como una infección intestinal o intolerancia a la lactosa, que deben tratarse de un modo específico. La diarrea ocasionada por los antirretrovirales

puede controlarse con tratamientos sintomáticos, como dietas astringentes con salvado de avena, o frutas con pectina, como las manzanas. La diarrea ocasionada por nelfinavir puede resolverse con carbonato cálcico a la dosis de 500 mg cada 12 horas. Si los productos anteriores no son eficaces, puede utilizarse también loperamida, un inhibidor del peristaltismo intestinal, a la dosis inicial de 4 mg, seguido de más dosis de 2 mg si son necesarias, hasta un máximo de 16 mg al día. Las enzimas pancreáticas sintéticas también han mostrado alguna efectividad en la diarrea provocada por los IP. En casos más refractarios, pueden asociarse varios de estos tratamientos. Cuando existe deshidratación, pueden ser útiles las soluciones con electrolitos (véanse las revisiones que aparecen en: Sherman et al. 2000, Bartlett et al. 2001, Carr et al. 2001, Highleyman 2002, Schwarze 2002).

Disfunción del sistema nervioso central

Hasta el 40 % de los pacientes que toman efavirenz, un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINAN), presentan trastornos relacionados con la disfunción del sistema nervioso central, como mareos, insomnio, pesadillas, cambios de humor, depresión e incluso sensación de despersonalización. Estos síntomas ocurren sobre todo durante los primeros días que se toma el tratamiento. En algunos casos llegan a ser realmente molestos, pero solo obligan a suspender el tratamiento en alrededor del 3 % de pacientes. Se ha observado una relación directa de los niveles plasmáticos de este medicamento con la aparición de estos trastornos (Marzolini et al. 2001). Con lorazepam disminuye la intensidad de estos síntomas. En caso de ataques de pánico o de pesadillas difíciles de tolerar, haloperidol puede ser igualmente de utilidad. Al prescribir efavirenz debe explicarse a los pacientes la posible aparición de estos efectos secundarios, así como su autolimitación aun continuando el tratamiento. En raras ocasiones, otros ITINAN pueden producir también síntomas de este tipo (Highleyman 2000).

Polineuropatía periférica

La polineuropatía periférica es producida principalmente por ddI, ddC y 3TC, tres inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN). Generalmente se trata de una polineuropatía sensitivo-motora distal y simétrica. Los pacientes que la padecen notan parestesias y dolor en las manos y los pies, que se inician de un modo gradual, varios meses después de comenzar el tratamiento. El propio VIH también puede ocasionar una polineuropatía, pero suele aparecer en fases avanzadas de la infección, y su evolución es mucho más lenta que la producida por los antirretrovirales. Los pacientes a los que se les prescriba medicamentos que pueden ocasionar polineuropatía, deben ser instruidos para que acudan a su médico si perciben los síntomas propios de este efecto secundario.

Otras posibles causas de polineuropatía son el déficit de vitamina B12, el alcoholismo, la diabetes mellitus, y otros fármacos, como la isoniacida. La polineuropatía producida por los ITIAN suele mejorar al retirar el tratamiento, pero no es raro que dicha mejoría tarde unas pocas semanas en percibirse. Incluso en algunos casos, en los días siguientes a la retirada de los fármacos se produce un empeoramiento transitorio de la sintomatología. Lamentablemente, en determinados pacientes este trastorno no llega a revertir nunca del todo.

No existe ningún tratamiento específico para este proceso, y los tratamientos sintomáticos no suelen ser muy eficaces. Además de analgésicos pueden ensayarse otros métodos, como la acupuntura, o la estimulación transcutánea de los nervios periféricos, pero el éxito que se logra con estos procedimientos es en general limitado. Los pacientes que presenten estas polineuropatías deben evitar los zapatos excesivamente apretados, y también deben abstenerse de permanecer de pie durante periodos excesivamente prolongados. Los baños con agua tibia pueden aliviar los síntomas en algunos casos. Por ahora se desconoce la auténtica eficacia de modalidades terapéuticas más innovadoras, como los factores estimulantes del crecimiento de los nervios periféricos (McArthur et al. 2000).

Trastornos renales

Los problemas renales son especialmente frecuentes con indinavir. Generalmente están producidos por los cristales del fármaco que se forman en las vías urinarias. Aproximadamente el 10 % de las personas que toman este fármaco desarrollan nefrolitiasis y cólicos renales, y en alrededor del 20 % de los mismos pueden detectarse dichos cristales en la orina. Estos cálculos de indinavir no son visibles con las radiografías convencionales. Mucho más rara es la insuficiencia renal provocada por este fármaco (Olyaei et al. 2000, Kopp 2002).

Los cólicos renales producidos por indinavir se manifiestan de un modo similar a los de otras etiologías, con dolor agudo en el flanco, que suele irradiarse a la región inguinal y a los genitales. En algunos casos también se produce hematuria. A los pacientes con estos síntomas se les debe realizar una exploración física, análisis básicos de orina y de función renal y una ecografía abdominal. Como tratamiento pueden emplearse analgésicos endovenosos, como metamizol a la dosis de 1 a 2,5 g, o diclofenaco a la dosis de 100 a 150 mg. También pueden ser útiles los espasmolíticos, como la butilescopolamina a la dosis de 20 mg. En casos severos puede utilizarse también meperidina a la dosis de 50 a 100 mg. Durante el tiempo que dure el cólico, se aportará también una hidratación adecuada.

Como profilaxis de la nefrolitiasis por indinavir se recomienda tomar al menos un litro y medio de agua u otros líquidos cada día. En épocas de calor, conviene beber todavía más líquidos. Que haya ocurrido un cólico renal no es motivo suficiente para interrumpir el tratamiento con indinavir, pero muchas veces los pacientes lo solicitan, por temor a volver a sufrirlo. En caso de cólicos recurrentes si que debe sustituirse el indinavir.

Trimetoprim/sulfametoxazol puede favorecer el desarrollo de nefrolitiasis, por lo que se utilizará con precaución en los pacientes que tomen al mismo tiempo indinavir (Boubaker et al. 1998).

Hepatotoxicidad

La elevación de las enzimas hepáticas es frecuente en los pacientes con infección por el VIH, y puede deberse a múltiples causas, entre las que destacan las hepatitis virales, los fármacos y el alcohol (Bartlett et al. 2001). Se han descrito casos de toxicidad severa, con insuficiencia hepática aguda, principalmente en pacientes que estaban tomando nevirapina y ritonavir. Por tanto, los sujetos con hepatopatías preexistentes deben ser vigilados estrechamente si reciben dichos antirretrovirales (Sulkowski et al. 2000/2002). La toxicidad hepática es diferente para cada grupo de antirretrovirales. Los ITIAN producen esteatosis hepática, probablemente relacionada con la toxicidad mitocondrial, y suele presentarse al menos 6 meses después de iniciarse el tratamiento (Carr et al. 2001). Los ITINAN producen hepatotoxicidad en el contexto de una reacción de hipersensibilidad que suele manifestarse en las 12 primeras semanas de tratamiento. En un estudio se observó toxicidad hepática severa en el 15,6 % de pacientes que tomaban nevirapina y en el 8 % de los que tomaban efavirenz. Los pacientes que al mismo tiempo tomaban IP, y los que estaban coinfectados con los virus de las hepatitis B y C tenían un riesgo de hepatotoxicidad especialmente alto (Sulkowski et al. 2002). Los IP pueden ocasionar hepatotoxicidad independiente del tiempo que se lleve tomando el tratamiento. También con estos fármacos, los pacientes coinfectados con los virus de las hepatitis B y C poseen un riesgo especialmente alto. La fisiopatología de la hepatotoxicidad por estos fármacos no está muy bien definida. En algunos casos la disfunción hepática puede deberse en realidad al síndrome de reconstitución inmunológica que puede ocasionar el TARGA, el cual favorecería el incremento de la actividad citolítica de los virus de las hepatitis B y C. De los distintos IP, ritonavir es el que más hepatotoxicidad produce (Sulkowski et al. 2000).

En los pacientes que comienzan tratamiento con nevirapina o IP inicialmente se recomienda realizar análisis que incluyan la función hepática cada dos semanas, especialmente si se trata de sujetos con hepatopatías preexistentes. Si las transaminasas están elevadas, pero sólo discretamente, es decir, por debajo de 3,5 veces el límite alto de lo normal, y el paciente está asintomático, puede continuarse con el tratamiento, pero con vigilancia. Si las transaminasas están por encima de esos niveles, conviene evaluar más detalladamente al paciente, por ejemplo con análisis más completos y con una ecografía abdominal. Si se trata de sujetos con coinfección por los virus de las hepatitis B y C debe considerarse también la posibilidad de tratar estas infecciones. En caso de sospecha de insuficiencia hepática preexistente, pueden determinarse los niveles de los antirretrovirales, por si se hallan por encima de los recomendables. Dependiendo de todos esos resultados se decidirá si se continúa con el mismo TARGA o se realizar modificaciones.

Anemia y leucopenia

El 5 al 10 % de pacientes que toman AZT desarrollan anemia (Carr et al. 2001), y un porcentaje menor desarrolla también neutropenia. Estos efectos secundarios son más frecuentes en pacientes con infección por el VIH avanzada, con mielopatías previas o que lleven tratamientos con mielosupresores. Es importante realizar hemogramas de control en los pacientes que toman ese fármaco, porque la anemia puede sobrevenir incluso años después de estar tomándolo. Si la anemia es severa debe retirarse el fármaco. En algunas ocasiones la anemia es tan intensa que es necesario realizar una transfusión. También puede utilizarse la eritropoyetina en algunos pacientes concretos.

En caso de neutropenia severa puede estar indicado utilizar factores estimulantes de colonias, como filgrastim.

La anemia puede ocurrir con otros antirretrovirales, como 3TC, d4T o abacavir, pero es mucho menos frecuente con estos fármacos que con AZT.

Ocasionalmente se observa leucopenia también con indinavir, abacavir, tenofovir y otros antirretrovirales.

Finalmente, se han descrito casos esporádicos de trombocitopenia asociados al empleo de distintos antirretrovirales.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas son 100 veces más frecuentes en los pacientes con infección por el VIH que en la población general (Roujeau et al. 1994). Los antirretrovirales que más comúnmente ocasionan este tipo de reacciones son los ITINAN, uno de los ITIAN, abacavir, y uno de los IP, amprenavir. Nevirapina y delavirdina causan una erupción cutánea ligera en el 15 al 20 % de los pacientes, y por ese motivo abandonan el fármaco el 7 % de todos los que lo inician. Con efavirenz las erupciones son menos frecuente, y obligan a suspender el tratamiento en alrededor del 2 % de pacientes (Carr et al. 2001). Abacavir causa una reacción de hipersensibilidad en el 2 al 4 % de sujetos; pero debe tenerse en cuenta que dicha reacción puede ser muy grave, e incluso mortal (véase la revisión que aparece en Hewitt 2002). En la aparición de esta reacción de hipersensibilidad pueden influir factores genéticos: dos estudios han encontrado correlación entre determinados tipos del antígeno de histocompatibilidad, especialmente el HLA-B 57, y la aparición de este cuadro (Hetherington et al. 2002, Mallal et al. 2002).

Reacciones alérgicas a los ITINAN

Las reacciones alérgicas a los ITINAN son sistémicas y reversibles, y típicamente se presentan como erupciones eritematosas, maculopapulares, confluentes y pruriginosas, y se distribuyen preferentemente por el tronco y los brazos. También puede haber fiebre, que incluso puede preceder a la erupción. Otros posibles síntomas acompañantes son las mialgias, a veces intensas, la

astenia y las ulceraciones de las mucosas. Este tipo de reacciones suele comenzar en la segunda o la tercera semana después de iniciarse el tratamiento. En el caso de que aparezca una reacción de estas características después de ocho semanas de iniciado el tratamiento, es más probable que se deba a otras causas. En raras ocasiones esta reacción se presenta en sus formas más graves, como son el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell) o la hepatitis anictérica.

Aproximadamente el 50 % de las reacciones alérgicas a los ITINAN se resuelven espontáneamente, incluso sin interrumpir el tratamiento. Los antihistamínicos pueden servir para aliviar los síntomas en casos leves o moderados. Si existen ampollas o exfoliación cutánea, afección de las mucosas, fiebre mayor de 39 °C o disfunción hepática con transaminasas por encima de 5 veces del límite superior de lo normal se recomienda suspender el ITINAN.

En un estudio controlado y a doble ciego, los glucocorticoides no resultaron útiles para prevenir estas reacciones alérgicas en pacientes que iniciaban tratamiento con nevirapina (Knobel et al. 2001).

Reacción de hipersensibilidad al abacavir

La reacción de hipersensibilidad al abacavir (RHA) es una entidad grave, que hay que tener bien presente siempre que se prescriba este ITIAN. Entre los síntomas de este proceso figura la erupción cutánea, que generalmente es mucho más discreta que las que ocasionan los ITINAN, e incluso el 30 % de pacientes no la presentan en absoluto (Hewitt 2002). Alrededor del 80 % de enfermos tiene fiebre. También es muy frecuente un gran malestar general que va empeorando día tras día. Otros síntomas comunes son las náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal. Ocasionalmente también existen síntomas respiratorios como irritación faríngea, tos o disnea. Entre las alteraciones analíticas figuran la elevación de transaminasas, fosfatasas alcalinas, creatinina y láctico-deshidrogenasa (LDH), y también puede aparecer eosinofilia. Se ha descrito algún caso de síndrome de Stevens-Johnson coincidiendo con la RHA (Bossi et al. 2002). La RHA suele presentarse una mediana de ocho días después de iniciarse el tratamiento con abacavir, y ocurre en las primeras seis semanas en el 93 % de casos.

La RHA es un proceso de diagnóstico clínico. El diagnóstico diferencial debe efectuarse especialmente con infecciones intercurrentes, y no siempre es fácil diferenciar ambas entidades. Datos a favor de la RHA son la aparición del cuadro en las seis semanas siguientes al inicio de tratamiento, el empeoramiento con cada nueva dosis de abacavir que se toma, y la presencia de trastornos gastrointestinales.

Si se interrumpe el abacavir a tiempo, la RHA es completamente reversible en unos pocos días. Pero si no se diagnostica correctamente y se continúa el tratamiento, la RHA puede ser incluso fatal. En el tratamiento de este proceso, además de retirar el abacavir, suelen ser necesarias medidas de soporte, como las perfusiones endovenosas, los analgésicos y posiblemente también los glucocorticoides.

Una vez establecido el diagnóstico de RHA, está contraindicado reiniciar el tratamiento con abacavir, ya que ello supone un riesgo considerable de

provocar una nueva RHA que resulte fatal. En pacientes en los que el diagnóstico de RHA es dudoso, puede reiniciarse el tratamiento con abacavir, pero con mucha precaución. Hay que tener en cuenta además que al reiniciar el tratamiento con abacavir es cuando puede presentarse por primera vez la RHA.

La prescripción de abacavir exige una detallada información acerca de la RHA. Los pacientes que lo toman deben tener la posibilidad de consultar al médico en cuanto presenten síntomas sospechosos. También es importante que quienes toman el fármaco no estén exageradamente asustados por la posible aparición de la RHA, ya que ello puede llevar a que interrumpan el tratamiento innecesariamente ante síntomas inespecíficos.

Acidosis láctica

En aproximadamente el 15 % de pacientes que toman ITIAN se produce un incremento de los niveles plasmáticos de ácido láctico, sin consecuencia clínica alguna en la inmensa mayoría de casos (Carr et al. 2001, Gerard et al. 2000). Sin embargo, en un pequeño porcentaje de enfermos se desarrolla el síndrome de la acidosis láctica, grave proceso, que incluso puede ocasionar la muerte. Este cuadro se presenta con una incidencia aproximada de 3,9 casos por 1000 pacientes-años tratados con ITIAN (John et al. 2001), y parece ser más frecuente con ddI y d4T, que con el resto de fármacos del grupo. Entre los factores que favorecen su aparición figuran la obesidad, el sexo femenino y el embarazo. En la fisiopatología de este síndrome parece jugar un papel clave la toxicidad mitocondrial de los ITIAN, como consecuencia de la inhibición de la ADN polimerasa que producen.

Clínicamente este síndrome se caracteriza por astenia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso y disnea, que pueden presentarse de un modo agudo o subagudo. Se trata por tanto de síntomas inespecíficos, fácilmente confundibles con otros procesos. En los análisis aparece una elevación de los niveles plasmáticos de ácido láctico, con o sin acidosis metabólica. Para que el resultado de los niveles de ácido láctico sea fiable, debe realizarse la extracción de sangre sin haber realizado previamente ejercicio con el brazo, debe transportarse la muestra de sangre en un tubo frío, y debe efectuarse la determinación antes de transcurridas cuatro horas. También suelen elevarse los niveles de creatín-fosfoquinasa (CPK), láctico-deshidrogenasa (LDH), lipasa, amilasa, gamma-glutamil transpeptidasa (γ GT) y hiato aniónico; el bicarbonato suele estar disminuido. En la ecografía y en el TAC abdominal suele observarse esteatosis hepática.

En un estudio se comprobó que los niveles de ácido láctico suben ligeramente tras iniciarse el tratamiento con ITIAN, y seguidamente permanecen estables, generalmente entre 1,5 y 3 mmol/l (John et al. 2001). El síndrome de la acidosis láctica puede presentarse de una manera impredecible, independientemente de los niveles previos de ácido láctico. Por tanto, en el seguimiento habitual de los pacientes, no está justificado determinar rutinariamente los niveles de ácido láctico (Brinkman 2000). Por el contrario, en sujetos con síntomas sugestivos del síndrome de la acidosis láctica, deben

determinarse cuanto antes dichos niveles, ya que su elevación significativa prácticamente confirma el diagnóstico.

Con niveles de ácido láctico entre 2 y 5 mmol/l, se recomienda precaución, y puede optarse por cambiar el tratamiento o no dependiendo de las circunstancias concretas (Brinkman 2001). Por ejemplo, si se están tomando ddI y d4T, y el perfil de resistencias lo permite, ambos ITIAN pueden sustituirse por otros ITIAN, como AZT, abacavir o tenofovir. Con niveles de ácido láctico por encima de 5 mmol/l deben suspenderse los ITIAN inmediatamente, y debe proporcionarse el tratamiento sintomático que sea necesario, como por ejemplo corrección de la deshidratación o de la acidosis metabólica. Con niveles de ácido láctico por encima de 10 mmol/l el pronóstico es realmente malo, con una mortalidad de aproximadamente el 80 % (Carr et al. 2001).

En el tratamiento del síndrome de la acidosis láctica se han ensayado diversos productos, en general con poco éxito. Entre ellos figuran los complejos vitamínicos B, la coenzima Q10, la vitamina C y la L-carnitina. Ninguno de estos tratamientos se ha ensayado de un modo formal, y los datos disponibles se basan fundamentalmente en su utilización en casos aislados. En un pequeño estudio, seis pacientes fueron tratados con éxito con complejo vitamínico B (100 mg de tiamina, 20 mg de riboflavina, 200 mg de nicotinamida, 20 mg de piridoxina y 20 mg de dexpanthenol) y L-carnitina (1000 mg) dos veces al día, por vía endovenosa, hasta que los niveles de ácido láctico descendían por debajo de 3 mmol/l; a partir de entonces se continuaba con el mismo tratamiento por vía oral (Brinkman 2000).

Tras la resolución de este proceso, los niveles de ácido láctico descienden lentamente hasta normalizarse unas ocho semanas más tarde (Bartlett et al. 2001).

Pancreatitis

La pancreatitis aguda es otro grave efecto adverso del TARGA. En su fisiopatología probablemente interviene también la toxicidad mitocondrial de los ITIAN. Este tipo de pancreatitis es idéntico al producido por otras causas. El fármaco que la produce más frecuentemente es ddI, pero también pueden ocasionarla ddC, 3TC y d4T. Especial riesgo conlleva la combinación de ddI, d4T e hidroxiurea. El consumo de alcohol y la utilización de pentamidina también favorecen su aparición.

En caso de pancreatitis deben suspenderse inmediatamente los antirretrovirales. Por lo demás, el tratamiento es idéntico al que se utiliza cuando la pancreatitis tiene otra etiología. En general, con tales medidas, el pronóstico es bueno y los síntomas se resuelven rápidamente (Carr et al. 2001).

Necrosis avascular

El 0,4 % de pacientes con infección por el VIH presenta necrosis avascular en alguna localización. Se trata de una frecuencia claramente mayor que la que

presenta la población general (Cheonis 2002). Se ha postulado una posible asociación de este proceso con el empleo de IP, pero por ahora no se ha demostrado que sean dichos fármacos los responsables. Otros factores de riesgo para esta entidad son el etilismo crónico, las dislipemias, el tratamiento con glucocorticoides, la hipercoagulabilidad, las hemoglobinopatías, los traumatismos, el tabaquismo y la pancreatitis crónica.

El sitio más frecuentemente afectado por la necrosis avascular es la cabeza femoral, pero otros lugares, como la cabeza humeral, también pueden verse involucrados. Esta entidad se presenta con dolor al apoyar la extremidad afectada, que va empeorando progresivamente a lo largo de las semanas siguientes, de modo que la movilidad queda dificultada. Cuando se afecta la cabeza femoral existe dolor en la región inguinal o en la cadera, que puede irradiarse a la rodilla.

Los pacientes que toman TARGA, especialmente si poseen otros factores de riesgo para este proceso, como etilismo o tratamiento con glucocorticoides, en caso de presentar dolor en las caderas, aunque no sea muy intenso, deben evaluarse detalladamente, considerando la posible presencia de necrosis avascular. La resonancia magnética es la modalidad diagnóstica de elección para este proceso. Las radiografías también pueden ser útiles, pero no son tan sensibles. El diagnóstico precoz es importante para evitar a los pacientes dolores innecesarios, pérdida de movilidad e incluso intervenciones quirúrgicas, necesarias muchas veces en las fases avanzadas, pero no en las fases tempranas de la necrosis avascular.

Una vez efectuado el diagnóstico debe remitirse a los pacientes afectados a cirugía ortopédica. El tratamiento más apropiado depende de la fase en la que se encuentra el proceso, de su intensidad y de su localización. En las fases iniciales, es suficiente con evitar el apoyo de la extremidad afectada, con la utilización de muletas. Otra opción es la descompresión, mediante la realización de perforaciones en el hueso afectado, que facilitan el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y pueden permitir la resolución de la enfermedad. En fases más avanzadas, al aumentar el área necrosada, las posibilidades de curación son más limitadas. En esas circunstancias, una posibilidad es la osteotomía, que tiene el inconveniente de reducir la movilidad de la región afectada durante bastante tiempo. En casos severos no hay más opción que la sustitución del hueso afectado por una prótesis completa.

Siempre que sea posible se eliminarán los factores de riesgo que existan para este proceso. Por ejemplo, si el paciente estaba tomando IP, se sustituirán por otros antirretrovirales, si ello es posible. La fisioterapia y los antiinflamatorios no esteroideos también son útiles en muchos casos.

Osteopenia y osteoporosis

Los pacientes con infección por el VIH tienen una densidad ósea menor que la población general. Esa alteración puede determinarse por medio de la densitometría ósea, basada en rayos X, y por otros procedimientos entre los que figuran los ultrasonidos. Los resultados generalmente se aportan en forma de desviaciones estándar de la media de las personas sanas de la misma edad

y del mismo sexo. Valores entre -1 y -2,5 desviaciones estándar se denominan osteopenia, y valores inferiores a -2,5 desviaciones estándar se denominan osteoporosis.

Además de la propia infección por el VIH, pueden contribuir al desarrollo de estos procesos otros factores como la malnutrición, la disminución de la grasa corporal, el tratamiento con glucocorticoides, la inmovilización y el tratamiento con IP y con ITIAN. La osteopenia y la osteoporosis generalmente son asintomáticas. La osteoporosis ocurre principalmente en las vértebras, la parte inferior de los brazos y las caderas.

Para detectar estos trastornos, en todos los pacientes con infección por el VIH, se recomienda realizar radiografías de la columna vertebral lumbar en proyecciones anteroposterior y de perfil; densitometría ósea de la columna vertebral lumbar y de las caderas, y análisis de sangre, incluyendo calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas. La osteopenia debe tratarse con 1000 U.I. de vitamina D al día y con una dieta rica en calcio o bien con tabletas de calcio a la dosis de 1200 mg al día. También es recomendable el ejercicio físico, y evitar el alcohol y el tabaco. Si existe osteoporosis, además de las medidas anteriores pueden añadirse aminobifosfonatos (Bartl 2002, Tebas et al. 2000, Cheonis 2001).

Lipodistrofia y dislipemia

Entre los efectos secundarios a largo plazo del TARGA figuran la lipodistrofia, las hiperlipidemias y la resistencia a la insulina. La fisiopatología de estos trastornos metabólicos no se conoce muy bien, y en ocasiones no está claro qué medicamentos concretos provocan algunas de esas alteraciones. En el capítulo 4 "Lipodistrofia" se estudian con detalle estos procesos.

Hiperglicemia y diabetes mellitus

Mientras que las hiperlipidemias se observan en los primeros meses de tratamiento antirretroviral, la hiperglucemia puede aparecer en esos primeros meses o también más tarde. La hiperglucemia relacionada con el TARGA está producida por la resistencia a la insulina, como la diabetes tipo 2. El mecanismo íntimo por el que ocurre consiste probablemente en un trastorno del transporte o de la fosforilación intracelular de la glucosa. Provocan hiperglucemia los IP, especialmente indinavir, y en menor medida los ITIAN (Hardy et al. 2001, Modest et al. 2001). Entre los factores que favorecen la aparición de hiperglicemia figuran la edad avanzada, la obesidad, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. Los pacientes con estos factores o con diabetes preexistente requieren una vigilancia estrecha de la glicemia. Además, estos sujetos deben ser instruidos para que consulten a su médico si presentan los síntomas típicos de la hiperglucemia, es decir, polidipsia, polifagia y poliuria.

En los pacientes afectados por este trastorno, los niveles de glucosa generalmente tienden a normalizarse al suspender los fármacos responsables.

Pero no está claro qué sucede con la glucemia en estos pacientes a largo plazo. Por ahora no existen recomendaciones definidas en torno a si se deben suspender o no los IP en pacientes en los que aparezca hiperglucemia. La diabetes franca con complicaciones oculares, renales o cardiovasculares es poco frecuente con el TARGA.

Hemorragias en pacientes con hemofilia

Los pacientes con hemofilia A o B que están tomando IP, parecen tener un riesgo más alto de lo normal de padecer hemorragias espontáneas en las articulaciones y en los tejidos blandos. También se han descrito casos de hemorragias intracraneales y gastrointestinales, generalmente poco después de introducirse el TARGA. En un estudio, la mediana para la aparición de estas complicaciones fue de 22 días, tras el inicio del tratamiento. La etiopatogenia de estas hemorragias no está clara (Bartlett et al. 2001).

Referencias

Bartl R. Osteoporose bei AIDS-Patienten: Rationale Diagnostik und Therapie. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter. Landsberg/ Lech: Verlag Moderne Industrie, 2002.

Bartlett JG, Gallant JE. 2001 - 2002 Medical Management of HIV Infection. Published by John Hopkins University, Division of Infectious Diseases. 2001. <http://hiv.net/link.php?id=16>

Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. Clin Infect Dis 2002, 35:902.

Boubaker K, Sudre P, Bally F, et al. Changes in renal function associated with indinavir. AIDS 1998, 12:F249-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=9875572>

Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffmann R, et al. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. AIDS 2000, 14:2801-2.

Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. AIDS 2001, 15:795-7.

Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2001, 356:1423-1430. <http://amedeo.com/lit.php?id=11052597>

Carr A, Morey A, Mallon P, et al. Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidemia. Lancet 2001, 357:1412-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11356442>

Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 1999, 353:2093-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10382692>

- Cheonis N. Osteonecrosis and HIV Disease. BETA. 2002 Winter; 15:22-9. <http://www.sfaf.org/treatment/beta/b49/b49osteonecrosis.html>
- Cheonis N. Osteoporosis and HIV Disease. BETA. 2001 Summer-Fall;14:26-34. <http://hiv.net/link.php?id=17>
- Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med. 1993, 328:1670-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=8487826>
- Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. AIDS 2000, 14:2723-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125891>
- Hardy H, Esch LD, Morse GD. Glucose disorders associated with HIV and its drug therapy. Ann Pharmacother 2001, 35:343-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=11516363>
- Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002, 359:1121-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943262>
- Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002, 34:1137-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915004>
- Highleyman L. Adverse effects associated with antiretroviral therapy. BETA, Spring, 2000. <http://hiv.net/link.php?id=18>
- Highleyman L. Managing nausea, vomiting, and diarrhea. BETA. 2002 Spring;15(2):29-39. <http://hiv.net/link.php?id=15>
- John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking ART. AIDS 2001, 15:795-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371686>
- Knobel H, Miro JM, Domingo P, et al. Failure of a short-term prednisone regimen to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebo-controlled trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 28:14-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579272>
- Kopp JB. Renal Dysfunction in HIV-1-infected Patients. Curr Infect Dis Rep 2002, 4:449-460. <http://amedeo.com/lit.php?id=12228033>
- Lichterfeld M, Spengler U, Rockstroh J. Hepatotoxizität der antiretroviralen Therapie. Arzneimitteltherapie. 2001, 19:250 - 258.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002, 359:727-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
- Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001, 15:71-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11192870>

-
- McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, et al. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. ACTG Team 291. *Neurology* 2000, 54:1080-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720278>
- Modest GA, Fuller J. Abacavir and diabetes. *N Engl J Med* 2001, 344:142-4.
- Olyaei AJ, deMattos AM, Bennett WM. Renal toxicity of protease inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000, 9:473-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10990364>
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994, 331:1272-85.
- Schwarze S. Die "dunkle Seite der HAART" - Nebenwirkungen und wie man sie in den Griff bekommt. In: Hoffman C, Jäger H (Hrsg.): AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter. Landsberg/ Lech: Verlag Moderne Industrie mi, 2002.
- Sherman DS, Fish DN. management of protease inhibitor - associated Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000, 30:908-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=10854364>
- Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of Hepatitis C or B Infection. *JAMA* 2000, 283: 74 - 80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10632283>
- Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of Hepatitis C and B Infection. *Hepatology* 2002, 35:182-189. <http://amedeo.com/lit.php?id=11786975>
- Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14:F63-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770534>

Capítulo 4*. Lipodistrofia

Introducción

La lipodistrofia es uno de los efectos secundarios más importantes del TARGA, no sólo por su prevalencia, sino también por sus repercusiones en la salud y la calidad de vida de los pacientes afectados. Los cambios en el aspecto corporal propios de la lipodistrofia ocasionan importantes problemas psíquicos en los pacientes afectados, que repercutan negativamente en la adherencia al TARGA. Además, los trastornos metabólicos que se asocian a la lipodistrofia suponen un riesgo significativo de enfermedad cardiovascular de consecuencias todavía desconocidas.

Por ahora se sabe más bien poco sobre la patogenia, la prevención, el diagnóstico, y el tratamiento de la lipodistrofia y los trastornos metabólicos asociados a la misma. A la vista de los datos disponibles, se trata de procesos de etiología multifactorial en el que pueden influir la propia infección por el VIH, el tratamiento para la misma y factores idiosincrásicos de los propios pacientes. La heterogeneidad clínica de estos trastornos hace que su definición y su diagnóstico precisos sean difíciles en muchas ocasiones, y por tanto no sea fácil comparar las conclusiones de unos estudios con las de otros. Los tratamientos que existen por ahora para la lipodistrofia son pocos y de escasa eficacia. Generalmente se aconsejan medidas generales, como cambios dietéticos y ejercicio físico. También se recomiendan modificaciones en el TARGA de modo que se sustituyan los fármacos que con más frecuencia ocasionan estos trastornos, como los inhibidores la proteasa (IP), que pueden reemplazarse por inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN). Otro fármaco que puede ocasionar lipodistrofia es d4T, un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos (ITIAN) que puede reemplazarse por otros ITIAN, como AZT o abacavir. Finalmente pueden ensayarse productos que actúan sobre la actividad metabólica del organismo, aunque su eficacia es muy limitada. A continuación estudiamos las manifestaciones clínicas, la patogenia, el diagnóstico y el tratamiento de la lipodistrofia y los trastornos metabólicos asociados a la misma.

Manifestaciones clínicas

La lipodistrofia se definió inicialmente como un trastorno caracterizado por la pérdida de grasa subcutánea generalizada o localizada. Existen formas congénitas o familiares de este proceso, no relacionadas con el VIH, pero su

* Adaptado de G. M. N. Behrens y R. E. Schmidt

prevalencia es muy baja. En general, estos tipos hereditarios de lipodistrofia se asocian con otras alteraciones metabólicas y son muy difíciles de tratar.

El término síndrome de la lipodistrofia se utiliza en los pacientes con infección por el VIH para referirse a una serie de alteraciones que incluyen la redistribución anómala de la grasa subcutánea y distintos trastornos metabólicos que ocurren en pacientes que toman IP (Carr et al. 1998). No obstante, este síndrome no se halla bien definido, de modo que para muchos autores incluye a las dislipemias y la hiperglucemia, y para algunos incluye también a la osteopenia y la acidosis láctica, pero no hay un consenso claro sobre su definición. Hay que tener presente que la intensidad de las alteraciones en la distribución de la grasa corporal en los pacientes con infección por el VIH varía a lo largo del tiempo.

Entre las alteraciones morfológicas relacionadas con el síndrome de la lipodistrofia figura la lipoatrofia o pérdida de la grasa subcutánea, que afecta principalmente a la cara, especialmente a las regiones periorbital y temporal, y a las extremidades. En muchos pacientes, esta lipoatrofia hace que las venas aparezcan prominentes, como si fueran varices. También es típico de este síndrome la lipohipertrofia, o acúmulo de grasa visceral, que puede ocasionar síntomas gastrointestinales inespecíficos. Este acúmulo de grasa ocurre en una minoría de pacientes, y suele presentarse en el abdomen, o en otras regiones, como la dorsocervical (“cuello de búfalo”) (Zolopa et al. 2003). Hay mujeres que refieren aumento de tamaño y dolor en las mamas, probablemente relacionados también con el síndrome de la lipodistrofia. No está claro si la ginecomastia que presentan algunos hombres con infección por el VIH representa o no una manifestación del síndrome de la lipodistrofia. Por lo que se sabe en la actualidad la lipoatrofia y la lipohipertrofia poseen una etiopatogenia diferente.

Según resultados de estudios transversales, la prevalencia del síndrome de la lipodistrofia es del 30 al 50 %, pero existen datos muy dispares al respecto. En un estudio prospectivo con un seguimiento de 18 meses se observó una prevalencia del 17 %. La lipodistrofia es especialmente frecuente en pacientes que toman IP, pero se ha relacionado con prácticamente todas las combinaciones de antirretrovirales. El riesgo es más alto cuanto mayor es la duración del tratamiento, mayor edad tiene el paciente, y mayor grado de inmunodepresión existe. Se han observado casos en pacientes que recibían tratamiento para la primoinfección por el VIH, o para prevenir la infección por el virus tras una exposición accidental. También puede afectar a los niños. La evolución de los distintos tipos de lipodistrofia es diferente. La lipoatrofia puede presentarse en pacientes que toman sólo ITIAN) pero se desarrolla más rápidamente en pacientes que toman a la vez ITIAN e IP. Se han descrito algunos casos de lipodistrofia en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento antirretroviral, por lo que se ha especulado con la posible participación del propio VIH en la etiología del proceso.

Junto con las alteraciones morfológicas, con frecuencia se observan en los mismo pacientes complejos trastornos metabólicos, entre los que figuran la resistencia a la insulina a nivel periférico o hepático, la intolerancia a la glucosa, la diabetes tipo 2, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, el incremento de los niveles de ácidos grasos libres y el descenso de los niveles de colesterol

HDL. A menudo estos trastornos metabólicos aparecen antes que las alteraciones morfológicas. Su prevalencia es incierta, y varía de estudio a estudio. Por ejemplo, se ha encontrado resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa en porcentajes de pacientes que oscilan entre el 20 y el 30 %. La diabetes franca es menos frecuente, ya que se presenta en el 1 al 6 % de sujetos.

Las dislipemias constituyen otro efecto secundario frecuente del TARGA, especialmente de las combinaciones que incluyen IP. La hipertrigliceridemia es la más frecuente de estas alteraciones. Puede presentarse aislada o bien acompañada de hipercolesterolemia. Ambos lípidos se elevan en las semanas siguientes al inicio del tratamiento, y se mantienen elevados indefinidamente. Todos los IP provocan estas elevaciones, pero hay notables diferencias de unos productos a otros. Así, con ritonavir no son raras elevaciones de los triglicéridos del 200 % o del colesterol del 40 %, mientras que con amprenavir estas alteraciones son mucho menos frecuentes. En voluntarios sanos también ocurren estas alteraciones lipídicas con los IP. Muchos pacientes con infección por el VIH presentan niveles bajos de colesterol HDL, sin embargo los niveles de este lípido no parecen modificarse con el TARGA.

Las dislipemias producidas por el TARGA se caracterizan también por el aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El análisis detallado de estas alteraciones muestra una elevación de la apolipoproteínas B, CIII y E. También se ha observado un aumento de la lipoproteína (a) [Lp(a)] en pacientes que toman IP. Con los ITINAN las dislipemias son más raras, pero efavirenz puede producir una hipercolesterolemia ligera, que sin embargo no ocurre con nevirapina, y tampoco con los ITIAN. Como comentábamos antes, el propio VIH puede producir trastornos en el metabolismo de los lípidos. Conforme progresa la infección el colesterol total y el colesterol HDL tienden a disminuir y los triglicéridos tienden a aumentar. Se cree que esta última alteración está producida por el aumento de la producción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α y el interferón γ , por el aumento de la lipogénesis y por la disminución del aclaramiento postprandial de triglicéridos.

En los últimos años se han descrito nuevos signos y síntomas, que pudieran tener también relación con el síndrome de la lipodistrofia, aunque tampoco se conoce bien su etiopatogenia y su auténtica relación con la redistribución de la grasa corporal y el resto de alteraciones metabólicas propias de dicho síndrome. Entre estos trastornos figuran la sequedad cutánea, el crecimiento anómalo de las uñas, la necrosis avascular de la cabeza femoral y la osteoporosis.

TARGA, síndrome de la lipodistrofia y riesgo cardiovascular

La redistribución de la grasa corporal y los trastornos del metabolismo de la glucosa y de las grasas se parece bastante al denominado “síndrome metabólico” que ocurre en la población general, y que se caracteriza por la adiposidad central, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, la dislipemia (con aumento del colesterol LDL, Lp(a) y triglicéridos, y disminución del colesterol HDL) y la hipercoagulabilidad. Dado que existe una clara relación de este síndrome metabólico con el riesgo cardiovascular, se cree que también

el síndrome de la lipodistrofia que afecta a los pacientes con infección por el VIH puede conllevar riesgo cardiovascular. Este temor se ve acrecentado por la posible asociación del TARGA con la hipertensión arterial, la alta tasa de tabaquismo entre los pacientes con infección por el VIH y el aumento de los niveles de activador del plasminógeno tisular (tPA) y del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) en los pacientes con lipodistrofia. Aunque la mayoría de estudios que evalúan este riesgo cardiovascular son retrospectivos y no aportan conclusiones definitivas, un amplio estudio internacional reciente, el D:A:D, confirma que el riesgo relativo de infarto de miocardio aumenta un 27 % en los pacientes que se hallan en los primeros siete años de TARGA (Friis-Møller et al. 2003). No obstante, en ese estudio se llega a la conclusión de que el riesgo cardiovascular está más relacionado con los factores tradicionales, como edad, género masculino, tabaquismo o coronariopatía preexistente, que con el propio TARGA.

En otros estudios se han evaluado el aumento del grosor de la pared de la carótida mediante ultrasonidos y la disfunción endotelial, alteraciones que se sabe que se relacionan con el riesgo cardiovascular. En algunos casos los resultados obtenidos han mostrado una asociación de tales alteraciones con la utilización de IP y con la presencia de dislipemia (Currier et al. 2003). Pero todavía son necesarios más estudios para determinar con precisión el auténtico papel del TARGA como factor de riesgo cardiovascular.

Así pues, aunque existe cierta evidencia de que el TARGA puede aumentar el riesgo cardiovascular, su beneficio en términos de supresión de la replicación viral, mejoría de la inmunidad, y disminución de la morbilidad y mortalidad, claramente avalan su utilización en los pacientes con infección por el VIH. No obstante, resulta obvio que los factores de riesgo preexistentes deben tenerse en cuenta al iniciar el TARGA. En general, en los pacientes con infección por el VIH son aplicables las recomendaciones existentes para la población general, ya que no hay estudios suficientes en pacientes con infección por el VIH que aconsejen otro tipo de estrategia. En lo que a tratamiento farmacológico se refiere, sería interesante conocer más datos sobre la eficacia y las posibles interacciones de los fármacos hipolipemiantes con los antirretrovirales. Sin duda en el futuro se irán conociendo datos interesantes en este campo, en parte debido a que uno de los factores de riesgo cardiovascular más relevantes, el de la edad, va a estar cada vez más presente en los pacientes con infección por el VIH, gracias a la mejoría en la supervivencia lograda precisamente con el TARGA.

Patogenia

Para intentar comprender la patogenia del síndrome de la lipodistrofia es mejor separar sus distintos componentes, es decir, la redistribución de la grasa corporal, las dislipemia, y los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. Ello tiene especial sentido porque no se trata de un síndrome estereotipado, idéntico en todos los pacientes, sino que se trata de una amalgama de manifestaciones, diferentes de unos casos a otros, y que probablemente responden a múltiples factores causales. Con los datos de que

actualmente se dispone, puede afirmarse que la lipoatrofia y la lipohipertrofia están producidas por mecanismos diferentes, o como mucho coincidentes sólo en parte. También se sabe que todos los antirretrovirales, ITIAN, ITINAN e IP contribuyen al desarrollo del síndrome, aunque hay diferencias importantes entre los distintos grupos, e incluso entre los distintos compuestos de cada grupo; parece además probable cierto efecto sinérgico de varios de dichos fármacos para contribuir al desarrollo del síndrome.

ITIAN y lipodistrofia

Los patrones de redistribución de la grasa corporal son diferentes en los pacientes que toman sólo ITIAN que en los que toman también IP. Con los ITIAN predomina la lipoatrofia, o pérdida de la grasa de las localizaciones periféricas. En algunos estudios se ha observado un ligero incremento de la grasa intraabdominal con estos medicamentos, pero claramente inferior al que provocan los IP. Por otra parte, los ITIAN sólo ocasionan un ligero incremento en los niveles de triglicéridos, por lo que su importancia como factor de riesgo cardiovascular parece muy limitada. Como los pacientes con lipodistrofia tienen elevados los niveles postprandiales de ácidos grasos libres, se ha sugerido que los ITIAN podrían inhibir la combinación de dichos ácidos grasos a las proteínas con las que deben unirse para penetrar en las células y para desplazarse en el interior de las mismas. Algunos experimentos *in vitro* también avalan esta hipótesis. Sin embargo existen datos contradictorios al respecto, ya que la adición de d4T a una modalidad de TARGA que incluía dos IP no ocasionó incremento alguno en los niveles de colesterol total o de triglicéridos. La utilización de ITIAN a largo plazo produce toxicidad mitocondrial, que se manifiesta con trastornos como la esteatosis hepática, incremento de los niveles de ácido láctico o polineuropatía periférica. Para explicar estos efectos secundarios se ha propuesto la “hipótesis pol-g”, que podría explicar también la lipoatrofia que ocurre con estos medicamentos (Brinkmann et al. 1999). Esta hipótesis se basa en lo siguiente: para mantener el nivel bioenergético necesario para su correcto funcionamiento, las células metabólicamente activas dependen de la síntesis de ADN mitocondrial, que está mediata por la ADN polimerasa g. Para ello las mitocondrias necesitan un aporte constante de nucleósidos. Presumiblemente los ITIAN producirían su toxicidad al actuar como “falsos” nucleósidos e inhibir así a la polimerasa g.

Según estudios experimentales, para que los ITIAN penetren en las mitocondrias, se fosforilen en el interior de las mismas y se incorporen a su ADN, es necesario que se cumplan ciertos requisitos farmacodinámicos. Entre estos requerimientos figuran la actividad de determinadas enzimas y el transporte de los nucleósidos a través de la membrana, los cuales son probablemente diferentes para los distintos ITIAN. Ello explicaría que no todos los fármacos del grupo posean la misma toxicidad, y que, por ejemplo, d4T provoque lipoatrofia más frecuentemente que los otros ITIAN.

En definitiva, los ITIAN parecen producir disfunción mitocondrial a través de la inhibición competitiva que ocasionan: se incorporan en el ADN mitocondrial, lo cual ocasiona una degeneración y una depleción del mismo, y a su vez un deterioro del funcionalismo de las enzimas mitocondriales, desajuste de la fosforilación oxidativa, y finalmente inducción de la apoptosis. Algunos estudios

han puesto de manifiesto que todos estos trastornos mitocondriales están presentes en los adipocitos de los tejidos subcutáneos. De todos modos, a pesar de todas estas evidencias, todavía persisten muchas incógnitas respecto al mecanismo íntimo por el cual la disfunción mitocondrial conduce a la lipodistrofia. Por otra parte, la disfunción mitocondrial también se considera responsable de otros efectos adversos de los ITIAN, como la miopatía, el aumento de los niveles de ácido láctico y la esteatosis hepática.

IP y lipodistrofia

Los IP son los antirretrovirales que con mayor frecuencia ocasionan los trastornos metabólicos que caracterizan al síndrome de la lipodistrofia. Numerosos estudios han demostrado que estos fármacos aumentan los niveles de triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que son ricas en triglicéridos (Walli et al. 1998).

Además, se ha comprobado que los niveles de estos lípidos disminuyen al suspender los IP o al sustituir estos medicamentos por otros, como abacavir o nevirapina. Las dislipemias que producen los IP suelen acompañarse de hiperinsulinemia y de resistencia a la insulina.

Estudios experimentales sugieren que los IP, como saquinavir, indinavir y ritonavir inhiben la degradación de la apolipoproteína B, lo cual conduce a su acúmulo intracelular y a su liberación al exterior de las células (Liang et al. 2001). Otros estudios realizados in vivo con isótopos estables indican que los IP producen un gran aumento de la síntesis y la metabolización de ácidos grasos libres, un aumento de la lipólisis y una reducción del aclaramiento de VLDL y de quilomicrones (Shekar et al. 2002).

Todas estas alteraciones apuntan hacia un trastorno del metabolismo de los lípidos mediado por la insulina y que ocurre durante el periodo postprandial, ya que la insulina normalmente inhibe la lipólisis, aumenta la captación de ácidos grasos libres, y favorece la síntesis de triglicéridos y la oxidación de las grasas. No está claro si es la inadecuada acción de la insulina la que provoca la dislipemia, o si es la dislipemia la que ocasiona la resistencia a la insulina. Es posible que ambos mecanismos no sean excluyentes, e intervengan incluso simultáneamente, ya que se ha comprobado que los IP, como por ejemplo indinavir administrado durante periodos cortos de tiempo, inducen resistencia a la insulina sin ocasionar cambios en el metabolismo de los lípidos (Noor et al. 2001, Noor et al. 2002); mientras que también se ha comprobado que otros IP, como por ejemplo ritonavir, causan dislipemia sin ocasionar cambios en el metabolismo de la glucosa (Purnell et al. 2000). De todos modos, todavía son necesarios más estudios en los que se evalúe la relación de los diferentes IP con la resistencia a la insulina.

Parece razonable que las dislipemias, y especialmente el aumento de los niveles de ácidos grasos libres, contribuyan al desarrollo de resistencia a la insulina, tanto en el hígado como en los músculos, presumiblemente como consecuencia del incremento de los depósitos de grasa en estos tejidos (Gan et al. 2002). Según esta hipótesis, el acúmulo de grasa visceral no sería más que una adaptación del organismo al incremento de la concentración de ácidos grasos libres, con la finalidad de minimizar el efecto lipotóxico en otros tejidos.

Varios experimentos in vitro han mostrado que casi todos los IP pueden ocasionar resistencia a la insulina en los adipocitos. La administración de indinavir a corto plazo ocasionó un estado agudo pero reversible de resistencia periférica a la insulina en voluntarios sanos. Estos trastornos están causados probablemente por la inhibición del transporte de la glucosa, mediado por el GLUT-4, que es el principal transportador de glucosa inducido por la insulina, en las células del hombre (Murata et al. 2002). En algunos pacientes con lipodistrofia los trastornos en la fosforilación de la glucosa pueden contribuir a la resistencia a la insulina (Behrens et al. 2002). Ello probablemente se debe al deterioro de la lipólisis con el consiguiente aumento de los niveles de ácidos grasos libres (Behrens et al. 2002, van der Valk et al. 2001). La resistencia periférica a la insulina también puede explicar el aumento del consumo de energía que ocurre durante el reposo en los pacientes con lipodistrofia relacionada con el VIH y la disminución de la termogénesis mediada por la insulina.

Indinavir también puede inducir resistencia a la insulina al inhibir la translocación, el procesamiento o la fosforilación de la proteína SREBP-1c (Caron et al. 2001, Bastard et al. 2002). Esta proteína, bien directamente o bien a través del receptor PPAR γ , regula la captación y la síntesis de ácidos grasos, la diferenciación y la maduración de los adipocitos y la captación de glucosa por los adipocitos. En determinadas modalidades hereditarias de lipodistrofia está alterado también el funcionalismo de estos factores.

Diagnóstico

La falta de una definición formal de la lipodistrofia, las incertidumbres sobre su patogenia y sus posibles consecuencias a largo plazo han ocasionado numerosas controversias en torno a la evaluación y el tratamiento de esta entidad y las alteraciones metabólicas que le acompañan. En la práctica clínica habitual, el diagnóstico de lipodistrofia se realiza cuando aparecen los signos típicos del proceso o bien cuando el paciente describe los mismos. Esto parece suficiente para la práctica cotidiana, especialmente cuando los cambios morfológicos aparecen de un modo rápido y pronunciado. Sin embargo, para la investigación clínica, especialmente si se trata de estudios epidemiológicos o de intervención terapéutica, sería necesaria una definición más precisa. Por ahora ninguna técnica ha mostrado suficiente sensibilidad, especificidad y valor predictivo para efectuar el diagnóstico del síndrome de la lipodistrofia relacionado con el VIH, y distinguirlo de otros procesos e incluso de lo normal. En la tabla 4.1 se describe una de las definiciones que se ha utilizado más ampliamente para referirse a este síndrome (Carr et al. 1999). En un reciente trabajo se propone otra definición del síndrome, basada en los siguientes datos: edad, sexo, duración de la infección por el VIH, estadio de la infección por el VIH, cociente cintura-cadera, hiato aniónico, colesterol HDL, cociente grasa del tronco-grasa periférica, porcentaje de grasa de la pierna y cociente grasa intraabdominal-grasa extraabdominal. Con estos parámetros se obtiene una sensibilidad del 79% y una especificidad del 80% para diagnosticar lipodistrofia. Este modelo es muy detallado y tiene su mayor aplicabilidad en la

investigación. Otros modelos alternativos más sencillos, basados únicamente en datos clínicos y metabólicos, pueden ser suficientemente válidos para la clínica habitual (para más información, véase: <http://www.med.unsw.edu.au/nchechr>).

Tabla 4.1. Diagnóstico del síndrome de la lipodistrofia *.

A	Aparición de uno o más de los siguientes síntomas, referidos por el paciente o hallados mediante la exploración física, tras el inicio del TARGA: <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de la grasa subcutánea periféricas (cara, brazos, pernas). • Adiposidad central (abdomen, región dorsocervical, mamas en las mujeres).
B	Aparición de una o más de las siguientes alteraciones metabólicas tras el inicio del TARGA: <ul style="list-style-type: none"> • Triglicéridos > 200 mg/dl (5,3 mmol/l) • Colesterol > 200 mg/dl (2,2 mmol/l) • Péptido C > 7,5 ng/ml (2,5nmol/l) • Trastornos del metabolismo de la glucosa: <ul style="list-style-type: none"> – Glucosa basal elevada: 110-126 mg/dl (6,1-7,0 mmol/l) – Intolerancia a la glucosa: 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) – Diabetes mellitus: glucosa basal \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l), o glucosa 2 horas después de 75 g de glucosa oral \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) • Ácido láctico > 2,1 mmol/l
C	Ausencia de enfermedades definitorias de sida o de otras enfermedades graves en los últimos tres meses
D	Ausencia de tratamiento con glucocorticoides u otros inmunosupresores

* Deben cumplirse los cuatro apartados A a D, con al menos una de las alteraciones de A y de B. (Carr et al. 1999).

Para cuantificar la grasa en las distintas regiones del cuerpo, existen varias técnicas, aunque todas ellas poseen limitaciones. Una posibilidad es la determinación de las medidas antropométricas, que es sencilla, barata y carece de riesgos. La medición de la circunferencia de la cintura y el cálculo del diámetro sagital son las de mayor utilidad. Estas medidas aportan más sensibilidad y especificidad que otras como el cociente cintura-cadera. Las mediciones repetidas del pliegue cutáneo pueden ser útiles para el seguimiento de cada paciente, pero deben ser realizadas por personal con experiencia, para que resulten suficientemente fiables.

Otros procedimientos más sofisticados son la densitometría basada en la absorción de rayos X, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la ecografía. Estas técnicas diferencian los distintos tejidos gracias a su distinta densidad. Con cortes únicos del abdomen y de las

extremidades se puede calcular la grasa subcutánea y la grasa visceral. También es posible realizar reconstrucciones tridimensionales, con las que puede calcularse la grasa existente en distintas regiones o en todo el cuerpo. Entre las limitaciones de estos procedimientos figuran su alto precio, su disponibilidad y la exposición a radiaciones que conllevan algunas de ellas. Por eso, en general, la TC y la RM solo se utilizan en la práctica en casos seleccionados, por ejemplo, en pacientes con grandes acúmulos de grasa dorso-cervicales o en el diagnóstico diferencial con otros procesos.

La densitometría es adecuada para cuantificar la grasa de las extremidades, que es casi toda subcutánea, y se ha empleado con éxito en estudios epidemiológicos. Sin embargo con la densitometría no es posible diferenciar la grasa subcutánea de la visceral, lo cual limita su utilidad para valorar la adiposidad central. La ecografía puede emplearse para medir la grasa de lugares concretos, como la cara, pero es necesario que la realice una persona con experiencia, y hasta ahora no se ha empleado mucho en los pacientes con lipodistrofia e infección por el VIH. Otra técnica, la impedancia bioeléctrica, sirve para estimar la composición de todo el organismo, pero por ahora no puede recomendarse para evaluar la lipodistrofia.

En cada control que se efectúe a los pacientes con infección por el VIH debe comprobarse si el sujeto posee factores de riesgo cardiovascular, como tabaquismo, hipertensión, adiposidad, diabetes tipo 2 o historia familiar de enfermedades cardiovasculares. También se recomienda efectuar un análisis de los lípidos en ayunas, en el que deben determinarse el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol HDL y el colesterol LDL.

Igualmente debe determinarse la glucemia basal. Para saber si existe resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa con frecuencia debe efectuarse un test de tolerancia a la glucosa oral, mediante la administración de 75 g de glucosa oral y la determinación de la glucemia dos horas después. Esta prueba está indicada por ejemplo en pacientes con un índice de la masa corporal $> 27 \text{ kg/m}^2$, con antecedentes de diabetes gestacional o con glucemia basal de 110 a 126 mg/dl. El test de tolerancia la glucosa intravenosa no suele utilizarse en la práctica clínica habitual. El diagnóstico de diabetes se basa en la existencia de una glucemia basal $> 126 \text{ mg/dl}$, de una glucemia $> 200 \text{ mg/dl}$ independientemente de que se esté o no en ayunas, o bien de una glucemia $> 200 \text{ mg/dl}$ al efectuar un test de tolerancia a la glucosa oral. El diagnóstico de intolerancia a la glucosa se efectúa cuando la glucemia se sitúa entre 140 y 200 mg/dl al efectuar un test de tolerancia a la glucosa oral.

Siempre que aparezcan alteraciones metabólicas, debe considerarse la posible existencia de factores adicionales que contribuyan a su desarrollo, como por ejemplo el consume de alcohol, la disfunción tiroidea, la disfunción hepática o renal, el hipogonadismo, o el tratamiento con glucocorticoides, betabloqueantes, tiazidas u otros fármacos.

Tratamiento

Con la modificación del TARGA únicamente es posible una reversión parcial de la lipodistrofia. Por otra parte, la lipoatrofia es particularmente resistente a

cualquier intervención terapéutica. Sin embargo, las alteraciones metabólicas propias del síndrome de la lipodistrofia son más fáciles de tratar (tabla 4.2).

Tabla 4.2. Opciones terapéuticas para el síndrome de la lipodistrofia en pacientes con infección por el VIH.

- Cambios en el estilo de vida (reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol, incrementar la actividad física, abandonar el tabaquismo)
- Modificación del TARGA (sustituir los IP y el d4T)
- Estatinas (por ejemplo atorvastatina o pravastatina)
- Fibratos (por ejemplo gemfibrozilo o bezafibrato)
- Metformina
- Hormona del crecimiento recombinante
- Tratamiento quirúrgico

Hasta ahora no se ha demostrado que los fármacos hipolipemiantes o hipoglucemiantes proporcionen mejoría alguna en la lipodistrofia. A la vista del riesgo cardiovascular que puede conllevar el TARGA, el ACTG, organismo norteamericano encargado de realizar ensayos clínicos en pacientes con infección por el VIH, ha publicado recomendaciones basadas en las guías existentes para la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica en la población general (tabla 4.3). La Sociedad Internacional del Sida (IAS) también ha divulgado unas detalladas recomendaciones sobre el tratamiento de las complicaciones metabólicas relacionadas con el TARGA. En España, el grupo GESIDA ha elaborado igualmente recomendaciones al respecto, que se hallan disponibles en <http://www.gesidaseimc.com>. No obstante, estas recomendaciones deben considerarse como algo preliminar, ya que hasta ahora los estudios realizados con pacientes con infección por el VIH son muy pocos y de duración limitada. Por tanto, las conclusiones que pueden extraerse de los mismos en absoluto pueden considerarse definitivas.

Tabla 4.3. Recomendaciones preliminares para el tratamiento de las dislipemias relacionadas con el TARGA.

Factores de riesgo	LDL deseable	Niveles de LDL con los que se recomienda dieta	Niveles de LDL con los que se recomiendan fármacos
Pacientes con coronariopatía			
Ningún otro	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl
Pacientes sin diabetes mellitus ni coronariopatía			
< 2 FRA*	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl
≥ 2 FRA*	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
Pacientes con diabetes mellitus			
Ningún otro	< 100 mg/dl	> 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl
Coronariopatía o algún FRA*	< 100 mg/dl	> 100 mg/dl	> 100 mg/dl

* FRA = factores de riesgo adicionales: edad (varón ≥ 45 años, o mujer ≥ 55 años o con menopausia prematura y sin tratamiento hormonal sustitutivo), historia familiar de coronariopatía (en familiares de primer grado varones < 55 años o mujeres < 65 años), tabaquismo, hipertensión (presión arterial ≥ 140/90 mm Hg o bien en tratamiento con antihipertensivos), HDL < 40 mg/dl (1.0 mmol/l). Si el colesterol HDL es >60 mg/dl (1.6 mmol/l), debe substraherse un FRA del total (adaptado de Dubé et al. 2000 y Schambelan et al. 2002).

Modificaciones en el estilo de vida

La modificación de la dieta es el primer tratamiento a realizar en los pacientes con dislipemias, especialmente cuando se trata de una hipertrigliceridemia. En estos casos se recomienda restringir la ingesta de grasa al 25-35% del total de calorías diarias. En ocasiones puede ser de utilidad el consejo de un dietista. Los pacientes con hipertrigliceridemia severa, es decir, con más de 1000 mg/dl, pueden beneficiarse de una dieta muy baja en grasas y de la abstinencia de alcohol. Con tales medidas no sólo se logra disminuir los niveles de triglicéridos, sino también reducir el riesgo de pancreatitis. Ello es especialmente importante en pacientes que toman fármacos capaces de provocar también pancreatitis. El ejercicio físico realizado con regularidad puede hacer que mejoren los niveles de triglicéridos y la resistencia a la insulina; además, puede tener algún efecto beneficioso en la lipodistrofia. Por tanto, en todos los pacientes con infección por el VIH y síndrome de la lipodistrofia, independientemente de las manifestaciones predominantes, es altamente recomendable el ejercicio físico. Finalmente, para evitar factores de riesgo adicionales, es recomendable que estos pacientes abandonen el hábito fumar, si es que lo poseen.

Intervenciones específicas

Dado que existen numerosos datos que indican que los IP son los principales responsables del síndrome de la lipodistrofia, se han realizado muchos estudios en los que se evalúa la respuesta a la sustitución de los IP por nevirapina, efavirenz o abacavir. En general este tipo de estudios muestra que la eficacia virológica sigue siendo buena, y que mejora el perfil lipídico y la resistencia a la insulina, pero estos parámetros metabólicos alterados no llegan a normalizarse. Además, los cambios morfológicos propios de la lipodistrofia se modifican muy poco. La mejoría más significativa en los parámetros metabólicos se ha observado con nevirapina y con abacavir. Hay que tener en cuenta que en la mayoría de estos estudios no existe grupo control de pacientes que sigan con IP, por tanto las conclusiones de los mismos hay que aceptarlas con reserva. Por otra parte, dependiendo de los tratamientos previos, las resistencias, la carga viral, etc., no siempre resulta aconsejable prescribir nevirapina o abacavir a estos pacientes. En algunos casos hay que sopesar el riesgo cardiovascular que supone un tratamiento con el riesgo de tener mal controlada la carga viral. Obviamente, en general, el riesgo que supone tener la carga viral alta es mucho mayor que el que supone tener unos niveles lipídicos elevados.

En caso de hipertrigliceridemia severa o aumento de los niveles del colesterol LDL, puede estar indicado el tratamiento farmacológico con hipolipemiantes. Las estatinas, que actúan inhibiendo a la HMG-CoA reductasa, son útiles en pacientes aumento de los niveles de colesterol total y de colesterol LDL. Combinados con los cambios dietéticos señalados antes, estos fármacos se han utilizado con éxito en pacientes con infección por el VIH. La mayoría de estatinas, al igual que itraconazol, eritromicina, diltiazem y otros muchos preparados, utilizan la misma vía de metabolización que los IP, es decir, la del sistema del citocromo P450 3A4. Esto supone un riesgo potencial de efectos secundarios, debidos a los niveles plasmáticos excesivamente altos de los distintos fármacos, y en concreto de toxicidad hepática y muscular en el caso de las estatinas. En base a los estudios clínicos y farmacocinéticos disponibles por ahora, en pacientes que toman TARGA las estatinas más recomendables son atorvastatina y pravastatina, ambas a la dosis de 10 a 40 mg al día. No obstante se recomienda precaución y control estrecho de los pacientes que tomen estos productos. Otras estatinas, como lovastatina o simvastatina, deben evitarse en pacientes que toman TARGA, debido precisamente a esas interacciones con los antirretrovirales, especialmente con los IP.

Los fibratos, como gemfibrozilo o fenofibrato, son particularmente eficaces para reducir los niveles de triglicéridos, y pueden emplearse en pacientes con hipertrigliceridemias severas, superiores a 1000 mg/dl. Estos fármacos poseen también cierta acción sobre la actividad lipoproteín lipasa, gracias a lo cual ocasionan una reducción de los niveles de colesterol LDL. A pesar del potencial efecto sinérgico de las estatinas y los fibratos, no es muy recomendable la administración simultánea de fármacos de ambos grupos, especialmente en pacientes que toman TARGA, ya que ambos pueden ocasionar rabdomiólisis severas. Sólo en casos muy seleccionados, y con suma precaución, está justificada la administración conjunta de ambos tipos de preparados. En esas circunstancias se recomienda comenzar con una estatina y añadir el fibrato

cuatro meses más tarde, si es que resulta necesario. Otro hipolipemiante, el ácido nicotínico, posee una mínima eficacia sobre las dislipemias inducidas por el TARGA, y además empeora la resistencia a la insulina, por tanto generalmente no se recomienda su empleo en pacientes con infección por el VIH. Finalmente hay que tener en cuenta que los efectos a largo plazo de los hipolipemiantes y su impacto sobre la prevención cardiovascular son desconocidos, especialmente en pacientes con infección por el VIH y con hipertrigliceridemia moderada o severa.

La metformina ha sido evaluada en el tratamiento del síndrome de la lipodistrofia. Algunos estudios han mostrado cierto efecto beneficioso, aunque muy limitado, en parámetros como la resistencia a la insulina o la lipodistrofia. Las tiazolidindionas, como rosiglitazona o pioglitazona, incrementan la sensibilidad a la insulina, y se han empleado con cierto éxito en determinadas modalidades hereditarias de lipodistrofia. En algunos estudios preliminares en pacientes con infección por el VIH se ha observado que estos fármacos ocasionan un incremento de la sensibilidad a la insulina, pero sólo una mínima mejoría en la lipodistrofia.

La hormona del crecimiento recombinante, a la dosis de 6 mg al día por vía subcutánea durante 8 a 12 semanas, ha mostrado cierta eficacia para reducir la grasa visceral, en algunos pequeños estudios. Desafortunadamente, esa mejoría desaparece al retirar el fármaco. No se sabe si el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de la misma hormona es capaz de mantener a largo plazo ese efecto beneficioso. Entre los efectos secundarios del tratamiento con la hormona del crecimiento figuran las artralgias, los edemas periféricos, la resistencia a la insulina y la hiperglicemia.

La liposucción ofrece resultados aceptables para corregir los acúmulos anómalos de grasa. Entre sus inconvenientes figuran el riesgo de infecciones y la recidiva del acúmulo de grasa. La inyección subcutánea de grasa autóloga o de ácido poli-L-láctico también proporciona buenos resultados en el tratamiento de la lipoatrofia facial (Valantin et al. 2003, Lafaurie M et al. 2003). Por ahora no existen datos definitivos sobre la eficacia de estos procedimientos quirúrgicos a largo plazo.

Referencias

Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359(9311):1026-1031.

Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, Stoll M, Schmidt RE. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13:F63-70.

Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? *Drug Saf* 2000; 23:57-76.

Behrens GMN, Boerner A-R, Weber K, v d Hoff J, Ockenga J, Brabant G, Schmidt RE. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle

causes insulin resistance in HIV-1 infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 110:1319-1327.

Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-1115.

Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50(6):1378-1388.

Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361:726-35.

Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-8.

Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-9.

Currier J, Kendall M, Henry K, Torriani F, Storey S, Shikuma C, Mickelberg K, Alston B, Basar M, Zackin R, Hodis H. Carotid intima-media thickness in HIV-infected and uninfected adults: ACTG 5078. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 131.

Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, Schouten J, Levin J, Myers G, Zackin R, Nevin T, Currier JS. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1216-24.

Friis-Møller N, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr W, Reiss P, Dabis F, Morfeld L, De Witt S, Pradier C, Calvo G, Law M, Kirk O, Sabin C, Lundgren JD. Exposure to HAART is associated with an increased risk of myocardial infarction: the D:A:D study. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 130.

Gan SK, Samaras K, Thompson CH, Kraegen EW, Carr A, Cooper DA, Chisholm DJ. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes* 2002;51:3163-9.

John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001;6:9-20.

- Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, Finel H, Porcher R, Madelaine I, Molina JM. Treatment of facial lipoatrophy with injections of polylactic acid in HIV-infected patients. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 720
- Liang J-S, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, Struley SL. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: A potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med* 2001; 7:1327-1331
- Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1309-16.
- Meininger G, Hadigan C, Laposata M, Brown J, Rabe J, Louca J et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. *Metabolism* 2002; 51(2):260-266.
- Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002; 16(6):859-863.
- Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antivir Ther* 2001; 6:145-60.
- Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Halvorsen RA, Schambelan M et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15(7):F11-F18.
- Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, Lo JC, Schwarz JM, Mulligan K et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2002; 16(5):F1-F8.
- Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DJ, Achari R, Leonard JM et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000; 14(1):51-57.
- Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, Lang JM, Gastaut JA, Touraine JL. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS*. 2000; 14:37-49.
- Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Mulligan K, Powderly WG, Saag MS. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS-Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:257-275.
- Sekhar RV, Jahoor F, White AC, Pownall HJ, Visnegarwala F, Rodriguez-Barradas MC, Sharma M, Reeds PJ, Balasubramanyam A. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283:E332-7.
- Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, Laglenne E, Pauchard M, Schoen H, Katz P, Costagliola D, Katlama C. Polylactic acid implants (New-Fillâ) in the

correction of facial lipoatrophy in HIV—infected patients (VEGA study): results at 72 weeks. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 719

van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, Ackermans MT, Lange JM, Endert E et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS* 2001; 15(16):2093-2100.

Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients . *AIDS* 1998; 12(15):F167-F173.

Zolopa A, Benson C, Bacchetti P, Tien PC, Grunfeld C. Buffalo hump in men with HIV infection: larger, but not more common. Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 734.

Capítulo 5*. Análisis de resistencias

Introducción

El desarrollo de cepas virales resistentes a los antirretrovirales es una de las principales causas del fracaso del tratamiento en la infección por el VIH. En pacientes con resistencias a varios grupos de fármacos, las alternativas terapéuticas están considerablemente limitadas, y las posibilidades de obtener éxito con el TARGA son mucho menores.

El desarrollo de resistencias puede ocurrir en muy poco tiempo. Ello es debido a la rápida replicación del VIH, del que pueden producirse hasta 10 millones de unidades en un sólo día (Perelson et al. 1996), y a la excepcionalmente alta tasa de errores durante la transcripción del genoma del VIH. El resultado es la aparición de numerosas mutaciones, incluso en ausencia de tratamiento. En pacientes que toman antirretrovirales, la consecuencia de estos procesos es la selección de las cepas resistentes, que acaban convirtiéndose en las dominantes (Drake et al. 1993).

Tipos de análisis de resistencias

Existen dos tipos de análisis para determinar las resistencias del VIH a los antirretrovirales: los genotípicos y los fenotípicos.

Para ambos tipos existen varios tests comercializados. Entre los análisis genotípicos de resistencias figuran: HIV-1 TrueGene[®], de la compañía *Visible Genetics*; ViroSeq[®], de *Applied Biosystems*; ViroGene[®], de *LabCorp/Virco*; GenoSure[®], de *LabCorp*; GENChec[®], de *Virco*; GeneSeq[®], de *Virologic*; e InnoLipa[®], de *Bayer*. Entre los análisis fenotípicos de resistencias figuran: Antivirogram[®], de *Virco*; PhenoSense[®], de *ViroLogic*; y Phenoscript[®], de *VIRalliance*.

El coste de estos análisis varía de unos a otros, pero habitualmente es de 350 a 500 euros en el caso de los genotípicos, y de aproximadamente el doble en el caso de los fenotípicos.

Uno de los problemas existentes con ambos tipos es que, para poder realizarse, es necesaria una mínima concentración de virus en la sangre, que se cifra en una carga viral de al menos 500 o 1000 copias/ml.

Análisis fenotípicos de resistencias

Los análisis fenotípicos de resistencias consisten en la cuantificación directa de la susceptibilidad a los fármacos. En cultivos celulares, se mide la replicación

* Adaptado de E. Wolf

viral en medios con distintas concentraciones de los distintos antirretrovirales, y se compara el resultado con el crecimiento de virus nativos.

Los resultados se expresan en concentración inhibitoria del 50 % (CI_{50}), que es la concentración de fármaco necesaria para inhibir la replicación viral un 50 %.

La susceptibilidad del virus se expresa comparando la CI_{50} con el “valor del corte” previamente establecido. El valor del corte es el factor por el cual la CI_{50} del virus que se está analizando puede aumentar, en comparación con el virus nativo, para que pueda seguir siendo considerado susceptible. Por tanto, el valor del corte es crucial para la interpretación del resultado.

Pueden emplearse tres tipos diferentes de valor del corte. El valor del corte **técnico** es reflejo de la variabilidad atribuible a la metodología utilizada para llevar a cabo el análisis, y es aproximadamente 2,5 veces superior a la CI_{50} . El valor del corte **biológico** es reflejo de la variabilidad que existe entre los virus que infectan a los diferentes pacientes que no han recibido ningún tratamiento antirretroviral; suele ser ligeramente mayor que valor del corte técnico, pero no es muy útil para predecir la respuesta clínica a un fármaco. Finalmente el valor del corte **clínico** indica el resultado hasta el cual es esperable la eficacia virológica del tratamiento.

Entre los inconvenientes de los análisis fenotípicos de resistencias destacan su laboriosidad y su elevado coste.

Análisis genotípicos de resistencias

Los análisis genotípicos de resistencias consisten en la determinación de la existencia de mutaciones concretas, que se sabe que confieren resistencia del VIH a los fármacos. Tales mutaciones se localizan mediante la secuenciación directa del genoma del VIH amplificado, o por medio de técnicas de hibridación específica con oligonucleótidos de virus nativos o de mutantes. Sólo es posible la detección de mutaciones presentes en al menos el 20 o el 30 % de la población total de virus de un paciente. Este tipo de análisis proporciona un resultado indirecto de la resistencia a los distintos fármacos. En la actualidad se conocen bien las principales mutaciones que confieren disminución de la susceptibilidad a la mayoría de antirretrovirales. Pero el asunto es más complejo, ya que existen numerosas combinaciones de mutaciones, algunas de las cuales se compensan entre ellas, lo cual dificulta substancialmente la interpretación de estos resultados.

Los denominados análisis de patrones de resistencias genotípicas se basan en la correlación existente entre las resistencias genotípicas y las fenotípicas. Existen datos de estudios in vitro, de clínicas y de tests duplicativos que avalan la existencia de dicha observaciones correlación entre análisis genotípicos y fenotípicos.

Algunas de las bases de datos más importantes con sistemas interpretativos de estos patrones de resistencias están disponibles de modo gratuito en Internet:

- base de datos Stanford: <http://hiv.net/link.php?id=24>
- base de datos Los Alamos: <http://hiv.net/link.php?id=25>
- geno2pheno (Arevir): <http://hiv.net/link.php?id=26>

Entre los análisis de resistencias de este tipo que se hallan comercializados figuran: FenotipoVirtual[®], de *Virco*; TruGene[®], de *Visible Genetics*; y

Retrogram[®], de *Virology Networks*. Cada uno de ellos proporciona una detallada guía sobre la interpretación de sus resultados.

En el presente capítulo estudiaremos las resistencias genotípicas relativas a la transcriptasa inversa y la proteasa, y los patrones de resistencias que emergen con el tratamiento antirretroviral.

Características de las resistencias a los antirretrovirales

En el genoma del VIH, los codones, que son grupos de tres nucleósidos, definen los disitnos aminoácidos, que luego se unen para formar las proteínas. Las mutaciones que confieren resistencia se denominan con un número, que se refiere a la posición del codón en el que se produce la mutación, y con dos letras. Una de las letras va delante del número y corresponde al aminoácido que produce el codón de esa posición en los virus nativos, que no tienen mutaciones en dicho codón. La otra letra va detrás del número y corresponde al aminoácido que produce el codón mutado en dicha posición.

Desarrollo de resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y de los nucleótidos (ITIAN) son profármacos, que sólo son activos tras fosforilarse. Los análogos de los nucleósidos se fosforilan en tres pasos, y los análogos de los nucleótidos en dos pasos. Una vez fosforilados, estos productos compiten con los nucleótidos naturales para incorporarse a las cadenas de ADN viral, de modo que bloquean su elongación normal.

Los mecanismo bioquímicos que confieren resistencia a los ITIAN son fundamentalmente dos (De Mendoza et al. 2002). Uno de ellos es la **inhibición estérica**, que consiste en que la transcriptasa inversa de los virus que poseen determinados tipos de mutaciones es capaz de reconocer como estructuralmente diferentes a los ITIAN y a los nucleótidos naturales. De ese modo únicamente se incorporan estos últimos a las cadenas de ADN. Un ejemplo de tales mutaciones es la M184V (Naeger 2001). El otro mecanismo es el de la **fosforilisis**, según el cual, mediante la adenosina trifosfato (ATP) o mediante el pirofosfato, se eliminan los ITIAN ya incorporados en la cadena de ADN. Son ejemplos de este tipo de mutaciones las siguientes: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y y K219Q (Meyer et al. 2000). La fosforilisis produce resistencia cruzada entre los distintos ITIAN, aunque el grado de resistencia varía entre los distintos fármacos del grupo, en el siguiente orden: AZT y d4T > ABC > ddC y ddI > 3TC.

Desarrollo de resistencia a los inhibidores de la proteasa

La resistencia a los inhibidores de la proteasa (IP) suele desarrollarse lentamente, ya que es necesario que se acumulen varias mutaciones para que exista resistencia. A esta necesidad de varias mutaciones se le conoce con el nombre de barrera genética. Con estos fármacos puede distinguirse entre mutaciones primarias y secundarias. Las mutaciones primarias se localizan en

el lugar activo de la enzima diana, es decir, la proteasa del VIH, y determinan que los IP se combinen con dificultad a la enzima. Estas mutaciones primarias también pueden provocar una reducción de la actividad de la proteasa. Las mutaciones secundarias se localizan fuera del lugar activo de la enzima, generalmente ocurren después de las mutaciones primarias y ocasionan resistencia fenotípica. Estas mutaciones con frecuencia compensan la reducción de la adaptabilidad viral que ocasionan las resistencias primarias. De todos modos, la diferenciación entre mutaciones primarias y secundarias sólo permite una estimación aproximada del grado de resistencia.

Transmisión de cepas resistentes del VIH

Por ahora se desconoce la auténtica relevancia clínica de la existencia de mutaciones ya presentes antes de iniciar el tratamiento. En un estudio retrospectivo con 115 pacientes, no se encontraron resistencias fenotípicas a los IP, pero sí que se encontraron resistencias frente los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITIAN); en concreto se encontraron resistencias para nevirapina en el 10 % de pacientes, para delavirdina en el 25 % y para efavirenz en el 4 %. Menos del 1 % de tales pacientes tenía resistencias a los ITIAN. En el 13 % de esos sujetos el tratamiento antirretroviral inicial no obtuvo suficiente eficacia (Miller et al. 1999a). Sin embargo, en otro estudio retrospectivo, que incluía a 34 pacientes seroconvertidores no tratados previamente, no se confirmó el previsible efecto negativo de la preexistencia de mutaciones en la eficacia del tratamiento (Balotta et al. 1999).

Estudios clínicos

En varios estudios prospectivos y controlados se ha evaluado la utilidad de los análisis de resistencias, tanto genotípicos como fenotípicos, para ayudar a elegir los antirretrovirales óptimos, en pacientes en los que previamente ha fracasado el TARGA (Durant et al. 1999, Baxter et al. 1999, Tural et al. 2001 y Cohen et al. 2000). Las conclusiones obtenidas indican que en los sujetos en los que se utilizan dichos análisis se logra un control de la carga viral mejor que en los sujetos en los que no se utilizan.

Interpretación de los análisis de resistencias

ITIAN

Una sola mutación puede ser suficiente para provocar un alto grado de resistencia a algunos ITIAN, como 3TC, y a los ITIAN (Havliř et al. 1996, Schuurman et al. 1995). Por ese motivo, tales medicamentos sólo deben usarse en combinación con otros, de modo que globalmente constituyan un tratamiento con suficiente potencia antiviral. De todos modos, en un análisis de cinco amplios estudios, el resultado del tratamiento no fue peor en los pacientes que tenían la mutación M184V, específica de 3TC, que en el resto. La razón puede estar en que la mutación M184V provoca también una disminución de la replicación viral y de la adaptabilidad del VIH (Sharma et al.

1999). En pacientes que tomaban 3TC en monoterapia, y que desde fases tempranas poseían la mutación M184V, tras 52 semanas de seguimiento la carga viral seguía siendo 0,5 log₁₀ inferior a la existente antes de iniciar el tratamiento (Eron et al. 1995).

Entre las mutaciones a los análogos de la timidina (MAT) figuran las siguientes: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y y K219Q. Estas mutaciones fueron detectadas inicialmente en pacientes que tomaban AZT (Larder et al. 1989), sin embargo ahora se sabe que también pueden ocurrir en pacientes que toman d4T (Loveday et al. 1999). En general, la existencia de tres o más MAT conlleva una significativa reducción de la sensibilidad a d4T (Shulman et al. 2001). En ocasiones a las MAT se les denomina mutaciones a los análogos de los nucleósidos (MAN), ya que tales mutaciones suelen conferir resistencia cruzada a todos los ITIAN, con la excepción de lamivudina.

Los virus procedentes de pacientes en los que el tratamiento con AZT, 3TC y abacavir ha fracasado, normalmente presentan resistencias cuantificables con análisis fenotípicos. Por otra parte, según algunos estudios, la existencia de dos MAT determina que la susceptibilidad a AZT se reduzca en 5,5 veces, la existencia de tres MAN hace que se reduzca 29 veces, y la existencia de cuatro MAN hace que se reduzca más de 100 veces. Si la susceptibilidad a AZT es siete veces inferior a la de los virus nativos o todavía menor, la adición de abacavir al tratamiento no proporciona prácticamente ningún beneficio. Cuando existe la mutación M184V, no debe haber más de tres MAN para que la adición de abacavir proporcione eficacia terapéutica (Harrigan et al. 2000).

El desarrollo de resistencias fenotípicas a ddl y a d4T es menos frecuente y de menor intensidad que con los otros ITIAN (Larder et al. 2001). El valor del corte clínico para estos dos fármacos es probablemente inferior al que técnicamente puede medirse. Por tanto, no pueden determinarse con fiabilidad las resistencias fenotípicas para estos medicamentos. Según resultados clínicos, tenofovir sigue siendo eficaz en presencia de determinadas MAN, como D67, K70R, T215Y/F o K219Q/E. Sin embargo, cuando hay tres o más MAN, y entre ellas figuran M41L o L210W, cabe esperar una respuesta virológica peor (Drug Resistance Mutations Group of the IAS-USA 2001).

Las mutaciones M184V (que confiere resistencia a 3TC) y la L74V (que ocurre en pacientes que toman ddl) poseen un efecto antagonista con las mutaciones L100I e Y181C (específicas de los ITINAN) para el desarrollo de resistencias (Vandamme et al. 1999).

La mutación M184V induce la recuperación de la susceptibilidad a AZT y d4T, siempre que no haya otras tres o más mutaciones adicionales para dichos fármacos (Shafer 1995, Naeger et al. 2001). En un estudio de resistencias genotípicas y fenotípicas con más de 9.000 muestras, el 94 % de las que poseían la mutación M184V tenían una resistencia a 3TC 10 veces mayor de la normal. La combinación de las mutaciones M41L, L210W y T215Y aumentaba la resistencia a AZT más de 10 veces en el 79 % de los casos. Sin embargo, si estaba presente además la mutación M184V, esas tres mutaciones sólo aumentaban la resistencia en dicha magnitud en el 52 % de los casos (Larder et al. 1999a). La mutación M184V también mejora la susceptibilidad a tenofovir (Miller et al. 2001). Por el contrario, la presencia de M184V junto con múltiples

MAN o con mutaciones en las posiciones 65, 74 o 115, aumentan la resistencia a ddI, ddC y abacavir (Harrigan et al. 2000, Lanier et al. 2001).

Cuando coinciden las siguientes mutaciones: T69SSX, es decir, la mutación T69S junto con la inserción de dos aminoácidos (SS, SG o SA) entre las posiciones 69 y 70, más una mutación para AZT o bien Q151M, más V75I, F77L o F116, se produce la denominada multirresistencia a todos los ITIAN, excepto 3TC (Masquelier et al. 2001).

La mutación Q151M, que posee una prevalencia inferior al 5 %, es capaz por sí misma de provocar resistencia intermedia a AZT, ddI, ddC, d4T y abacavir (Shafer 2002a); sin embargo no ocasiona resistencia frente a tenofovir. Por el contrario, la T69S induce un aumento de la resistencia a tenofovir de al menos 20 veces (Miller et al. 2001).

La mutación L74V emerge al tomar ddI o abacavir, y provoca un aumento de la resistencia a ddI y ddC de 2,5 veces (Winters et al. 1997). La pérdida de eficacia de abacavir que provoca dicha mutación no suele ser clínicamente relevante, si no coincide con otras mutaciones (Tisdale et al. 1997).

La mutación K65R provoca una resistencia de grado intermedio a ddI, ddC, 3TC, abacavir y tenofovir (Shafer 2002a), así como una reducción de la adaptabilidad viral.

La mutación V75T es muy poco frecuente, y provoca un aumento de cinco veces en la resistencia a ddI, ddC y d4T (Lacey et al. 1994).

En amplios estudios de cohorte, mediante determinaciones cuantitativas, se ha observado que hasta el 29 % de pacientes que han tomado ITIAN presentan hipersusceptibilidad a los ITIAN, es decir, una reducción de la CI_{50} de 0,3 a 0,6 veces. La reducción de la susceptibilidad a AZT y a 3TC se correlaciona con un aumento de la misma frente a los ITIAN (Whitcomb et al. 2000). No obstante, por ahora, estos resultados no suelen tenerse muy en cuenta en la práctica clínica habitual.

En la tabla 5.1 se resumen las mutaciones más importantes que confieren resistencia a los ITIAN.

Tabla 5.1. Mutaciones que confieren resistencia a los ITIAN (modificado de ANRS – AC 11 Groupe Resistance, Sept. 2002, <http://hiv.net/link.php?id=138> y De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001).

ITIAN	Mutaciones que confieren resistencia
Zidovudina	T215Y/F (especialmente asociada con otras MAT*) ≥ 3 de las siguientes: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E Q151M (especialmente asociada con A62V / F77L / F116Y) T69SSX (inserción)**
Estavudina	V75M/S/A/T T215Y/F (normalmente en combinación con otras MAT*) ≥ 3 MAT* Q151M (especialmente asociada con A62V / F77L / F116Y) T69SSX (inserción)**
Abacavir	≥ 5 de las siguientes mutaciones: M41L, D67N, L74V, M184V, L210W, T215Y/F M184V + L74V +/- 115F +/- K65R Q151M (especialmente asociada con A62V / F77L / F116Y) T69SSX (inserción)**
Lamivudina	M184V/I T69SSX (inserción)**
Didanosina	L74V T215Y/F y ≥ 3 de las siguientes mutaciones: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E Q151M (especialmente asociada con A62V / F77L / F116Y) T 69 SSX (inserción)** K65R (resistencia parcial) M184V (resistencia parcial)
Zalcitabina	T69D/N/S L74V Q151M (especialmente asociada con A62V/F77L/F116Y) T69SSX (inserción)** K65R (resistencia parcial) M184V (resistencia parcial)
Tenofovir DF	T69SSX (inserción)** ≥ 3 MAT con M41L o L210W K65R (inserción parcial)

* MAT = mutaciones que confieren resistencia a los análogos de la timidina.

** T69SSX en combinación con T215Y/F y otras MAT produce resistencia de alto grado a todos los ITIAN.

ITINAN

Una simple mutación puede conferir resistencia de alto grado a uno o a más de los ITINAN. La mutación K103N, que es bastante frecuente, produce un aumento de la resistencia de 20 a 30 veces en todos los fármacos de este grupo (Petropolis et al. 2000). Por tanto, si está presente dicha mutación, se desaconseja el empleo de cualquier ITINAN.

Por su parte, la mutación V106A produce un aumento de la resistencia a nevirapina de 30 veces, y un aumento de la resistencia de grado intermedio a efavirenz. A98G, K101E y V108 producen resistencia de bajo grado a todos los ITINAN. L101I ocasiona resistencia de grado intermedio a efavirenz y delavirdina y de bajo grado a nevirapina. Y181C/I provoca un aumento de la resistencia a nevirapina de 30 veces, y también causa cierta resistencia a efavirenz, de modo que su actividad se pierde poco tiempo después de iniciarse su empleo. G190A produce resistencia de alto grado a nevirapina y de grado intermedio a efavirenz y delavirdina. Finalmente G190S e Y188C/L/H inducen resistencia de alto grado a nevirapina y efavirenz (Shafer 2002b, De Mendoza et al. 2002).

En la tabla 5.2 se resumen las mutaciones más importantes que confieren resistencia a los ITINAN.

Tabla 5.2. Mutaciones que confieren resistencia a los ITINAN (modificado de ANRS – AC 11 Groupe Résistance, Sept. 2002, <http://hiv.net/link.php?id=138> y De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001). En **negrita** las mutaciones que confieren resistencia de alto grado.

ITINAN	Mutaciones que confieren resistencia	
Efavirenz	L100I K101E K103N Y181C	Y188L G190S/A P225H M230L
Nevirapina	A98G L100I K101E K103N V106A	Y181C/I Y188C/H G190A/S M230L
Delavirdina	A98G L100I K101E K103N,T V106A	Y181C Y188C/L M230L P236L

IP

El espectro de mutaciones a los IP está bien caracterizado. Aunque existe un alto nivel de resistencias cruzadas entre saquinavir, nelfinavir, indinavir y ritonavir, las mutaciones primarias son bastante específicas cada uno de los fármacos. Por ello, cuando una modalidad de TARGA con IP fracasa, si no ha transcurrido mucho tiempo, puede sustituirse por otra modalidad con otro IP, ya que si no se han acumulado varias mutaciones, con toda probabilidad el nuevo IP conservará suficiente actividad antirretroviral.

Los polimorfismos en las posiciones 10, 20, 36, 63, 71, 77 y 93 no causan resistencia por ellos mismos, sino que compensan la reducción de la actividad de la proteasa que ocasionan las mutaciones primarias (Nijhuis et al. 1999). El perfil típico de resistencia a nelfinavir, consistente en la presencia de la mutación primaria D30N junto con diversas mutaciones secundarias, sólo ocasiona un bajo grado de resistencia cruzada con indinavir, ritonavir o saquinavir (Larder et al. 1999a). En un estudio se comprobó que la presencia de las mutaciones M46I, V82A y L90M junto con otras mutaciones secundarias se asociaba a resistencia a ritonavir en el 77 % de los casos, a nelfinavir en el 73 %, a indinavir en el 53 % y a saquinavir en el 45 %. En un análisis retrospectivo de los casos de fracaso terapéutico del estudio NV15436 se observó que la mutación L90M se asociaba con resistencia a saquinavir y nelfinavir (Craig et al. 1999).

La presencia de la mutación D30N, seleccionada por nelfinavir, provoca una disminución de la adaptabilidad de los virus que la presentan, en comparación con los virus nativos. Por su parte, la mutación L90M, seleccionada por saquinavir, provoca una moderada reducción de la capacidad replicativa del VIH, que puede compensarse con la coexistencia del polimorfismo L63P. Por su parte, la mutación L63P apenas influye en la reducción de la capacidad replicativa del virus que ocasiona la mutación D30N (Martines et al. 1999).

La mutación G48V aparece principalmente con saquinavir y provoca un aumento de la resistencia a dicho fármaco de 10 veces. Además si dicha mutación ocurre conjuntamente con L90M el resultado es un aumento de la resistencia a saquinavir de 100 veces (Jakobson et al. 1995).

La mutación V82A(T/F/S) ocurre principalmente con indinavir y con ritonavir, y si se presenta conjuntamente con otras mutaciones provoca también resistencia cruzada con otros IP (Shafer 2002c).

Los virus con algunas de las mutaciones que ocurren con indinavir, tales como M46I / L63P / V82T / I84V o L10R / M46I / L63P / V82T / I84V, presentan una adaptabilidad similar a la de los virus nativos.

La mutación I84V se caracteriza por producir resistencia a todos los IP (Kempf et al. 2001).

El patrón de resistencia a amprenavir es diferente al de los otros IP. Con este fármaco ocurren más frecuentemente las mutaciones I50V, I54L o I54M, que producen una disminución de la susceptibilidad a todos los IP, pero especialmente al mismo amprenavir (Snowden et al. 2000). En un estudio que incluía a 132 pacientes que previamente habían recibido bastantes IP, el 71 % de los que tenían una reducción de más de dos veces en la susceptibilidad a uno, dos o tres IP y el 37 % de los que tenían una reducción idéntica de la

susceptibilidad a cuatro IP, todavía eran susceptibles a amprenavir. Las mutaciones L10I/R/V/F, M46I/L, I54L/V, I84V y L90M sí que se asociaban a resistencia significativa a amprenavir (Schmidt et al. 2000).

Hasta ahora no se han descrito resistencias específicas a lopinavir. No obstante, las mutaciones que ocurren en las posiciones 10, 20, 24, 46, 53, 54, 63, 71, 82, 84 y 90 provocan una disminución de la susceptibilidad a dicho fármaco, al igual que a los otros IP (Kempf et al. 2001). En concreto, las mutaciones K20M/R y F53L, en combinación con otras, provocan una significativa disminución de la susceptibilidad.

En pacientes que han tomado IP, la respuesta al TARGA con estos fármacos se correlaciona con el número de mutaciones presentes. Con cinco o menos mutaciones la CI50 aumenta como media 2,7 veces, con seis o siete mutaciones aumenta 13,5 veces y con ocho o más mutaciones aumenta 44 veces. La excepción está en lopinavir, que todavía parece conservar buena eficacia a pesar de tener algunas resistencias cruzadas con indinavir, ritonavir, saquinavir y nelfinavir. En un grupo de pacientes que habían recibido previamente IP, el 63 % mostró una reducción de cuatro veces en la susceptibilidad a los IP que habían tomado, sin embargo sólo el 5 % exhibió una disminución significativa de la susceptibilidad a lopinavir en análisis fenotípicos. Incluso la presencia de las mutaciones L10I/R, I54V, A71V/T y V82A/F/T, que producen disminución de la susceptibilidad a lopinavir, determinó menor eficacia tras 6 o 12 meses de tratamiento. Esta eficacia probablemente se debe, al menos en parte, a los altos niveles plasmáticos de lopinavir que se logran al administrarlo en combinación con ritonavir. Dichos niveles, superan ampliamente la CI50, incluso en pacientes con mutaciones de las que confieren resistencia a lopinavir (Kempf et al. 2000).

En la tabla 5.3 se resumen las mutaciones más importantes que provocan resistencia a los IP.

Tabla 5.3. Mutaciones que confieren resistencia a los IP (modificado de ANRS – AC 11 Groupe Résistance, Sept. 2002, <http://hiv.net/link.php?id=138> y De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001).

IP	Mutaciones primarias relevantes	Otros mutaciones que confieren resistencia*
Indinavir	M46I/L V82A/F/S/T L84V	V32I, F53L, I54V/L, L90M
Saquinavir	G48V L84V L90M	F53L, I54V/L, V82A/F/S/T
Nelfinavir	D30N L84V N88S/D L90M	M46I/L, G48V, F53L, I54V/L, V82A/F/S/T
Ritonavir	V82A/F/S/T L84V	V32I, M46I/L, I50V, F53L, I54V/L, L90M
Amprenavir	I50V (especialmente asociada con M46I, I47V)	L10I, V32I, M46I/L, I47V, I54L/M/V, V82A/F/I/T/S, I84V, L90M
Lopinavir	≥ 6-8 de las siguientes mutaciones: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/T, I84V, L90M	
Atazanavir (datos preliminares)	I50L frecuentemente en combinación con A71V	I84V, N88S
Tipranavir (datos preliminares)	≥ 3 de las mutaciones siguientes: L33I/F/V, V82T, I84V, L90M	

* Las mutaciones secundarias en las posiciones 10, 20, 36, 63, 71, 77 y 93, que se sitúan fuera del sitio activo, pueden aumentar la resistencia siempre que existan también resistencias primarias.

Nuevos fármacos

A continuación describimos los conocimientos existentes sobre resistencias a los fármacos desarrollados más recientemente.

AG1549 (capravirina), es un ITINAN de segunda generación. Este fármaco parece retener actividad incluso en presencia de la mutación Y181C, que produce pérdida de susceptibilidad a nevirapina y delavirdina. También parece conservar actividad cuando existe la mutación K103N, que confiere resistencia a todos los ITINAN existentes en la actualidad (Dezube et al. 1999, Potts et al. 1999).

TMC 125, es otro ITINAN de segunda generación, que es eficaz tanto contra virus nativos como contra virus que poseen las mutaciones L100I, K103N, Y181C, Y188L y G190A/S (Gazzard et al. 2002).

DPC083, es otro ITINAN de segunda generación, con un buen perfil farmacocinético. Es eficaz contra virus con mutaciones únicas o asociadas de las que confieren resistencia a nevirapina, delavirdina y efavirenz, como K100I, K103N, K103N + Y181C, K103N + V108I o K103N + P225H (Fiske et al. 2000).

Tipranavir (TPV), es el primer IP de estructura no peptídica. Posee buena actividad contra virus resistentes a los otros IP. En un estudio, el 90 % de pacientes en los que se detectó un alto grado de resistencias fenotípicas a ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir poseía una buena susceptibilidad a tipranavir (Larder et al. 2000). En otro estudio con 41 pacientes tratados previamente con al menos dos IP, el tratamiento con TPV potenciado con ritonavir continuaba siendo eficaz en 35 de los sujetos, tras 48 semanas de seguimiento. En un único paciente se observó un aumento de la resistencia de 10 veces a tipranavir. Ni el número ni el tipo de mutaciones a los IP antes de iniciar al tratamiento con TPV potenciado con ritonavir se correlacionó con la respuesta virológica. En cuatro de seis cepas con susceptibilidad reducida a dichos fármacos existían las mutaciones V82T y L33I/F/V (Schwartz et al. 2002).

Atazanavir (Reyataz®), es un nuevo IP azapéptido, del que todavía se conocen pocos datos sobre su perfil de resistencias. Al parecer la resistencia cruzada con otros IP es parcial, ya que sólo el 30 al 67 % de los virus con susceptibilidad disminuida a tres o cuatro IP presentaba también menor susceptibilidad a atazanavir (Colonna 2000). La mutación primaria para atazanavir parece situarse en la posición 88; probablemente se trata de N88S (Gong et al. 2000). En pacientes que no habían recibido tratamientos previos, atazanavir produjo el desarrollo de la mutación I50L, muchas veces combinada con A71V, la cual ocasionó una reducción de la susceptibilidad a atazanavir, pero al mismo tiempo un aumento de la susceptibilidad a amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (Colonna et al. 2002).

En pacientes tratados previamente con IP, el acúmulo de nuevas mutaciones de las que confieren resistencia a los IP, especialmente la I84V, hace que se reduzca progresivamente la susceptibilidad a todos los IP.

Resumen

Estudios controlados han revelado que los análisis de resistencias permiten mejorar el tratamiento de la infección por el VIH. Aunque estos tests son caros, algunos estudios de fármaco-economía han mostrado que son coste-efectivos (Weinstein et al. 2001), y las guías de tratamiento recomiendan unánimemente su empleo.

Son de utilidad tanto los análisis genotípicos como los fenotípicos. Sin embargo la interpretación de los perfiles de resistencias es compleja, y requiere además una continua actualización, conforme van incorporándose datos de nuevos estudios. Para el uso eficaz de los análisis fenotípicos de resistencias es crucial la determinación de los valores de corte clínicamente significativos.

Además de las resistencias, otras causas frecuentes de fracaso del TARGA son la insuficiente adherencia y los inadecuados niveles terapéuticos.

Referencias

Balotta C, Berlusconi A, Pan A, et al. Virologic and immunologic outcome in recent seroconverters bearing resistance-related mutations treated with NRTI or NRTI plus PI regimens. Abstract 370, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.

Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Merigan TC. A pilot study of the Short-term effects of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy. Abstract LB8, 6th CROI 1999, Chicago, USA.

Chaix C, Grenier-Sennelier C, Durant J, et al. Economic Evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. Abstract 105, 3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies 1999, San Diego, CA, USA.

Cohen C, Kessler H, Hunt S, et al. Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: final analysis of a randomized trial (VIRA 3001). *Antiviral Ther.* 2000, 5: (supl 3): 67. Abstract 84.

Colonna R et al. BMS-232632 sensitivity of a panel of HIV-1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antiviral Therapy* 2000, 5: Abstract 8.

Colonna RJ, Friborg J, Rose RE, Lam E, Parkin N. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in patients treated with atazanavir-containing regimens. *Antiviral Ther* 2002, 7:S4. Abstract 4.

Craig C, Goddard C, Whittaker L et al. HIV-1 genotype and phenotype during dual therapy (NV15436 sub-study). Abstract 103, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.

De Mendoza C, Gallego O, Soriano V. Mechanisms of Resistance to Antiviral Drugs – Clinical Implications. *AIDS Rev* 2002, 4: 64-82.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12152520>

Dezube BJ, Jacobs MS, Leoung G, et al. A second generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, AG1549, in patients with HIV-1: a phase I study. Abstract 200, 7th ECCAT 1999, Lisbon, Portugal.

Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993, 90:4171-4175. <http://amedeo.com/lit.php?id=8387212>

Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001. Special Contribution. *Drug Resistance Update.* Dec. 2001: Volume 9: Issue 6.

Durant J, Clevenbergh P, Halfon et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999, 353:2195-99.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10392984>

Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995, 333:1662-1669. <http://amedeo.com/lit.php?id=7477218>

Fiske WD, Brennan JM, Harrison RR, et al. Pharmacokinetics of a Second-Generation NNRTI, DPC 083, after Multiple Oral Doses in Healthy Volunteers. Abstract 99, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.

Gazzard B, Pozniak A, Arasteh K, et al. TMC125, a next-generation NNRTI, demonstrates high potency after 7 days therapy in treatment-experienced HIV-1-infected individuals with phenotypic NNRTI resistance. Abstract 4, 9th CROI 2002, Chicago, USA.

Gong YF, Robinson BS, Rose RE, et al. In vitro resistance profile of the HIV type 1 protease inhibitor BMS-232632. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000, 44:2319-2316. <http://amedeo.com/lit.php?id=10952574>

Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 181:912-920. <http://amedeo.com/lit.php?id=10720512>

Havliir DV, Gamst A, Eastman S, Richman DD. Nevirapine-resistant HIV: kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients. *J Virol* 1996, 70:7894-7899. <http://amedeo.com/lit.php?id=8892912>

Jacobsen H, Yasargil K, Winslow DL, et al. Characterization of HIV type 1 mutants with decreased sensitivity to proteinase inhibitor Ro 31-8959. *Virology* 1995, 206:527-534. <http://amedeo.com/lit.php?id=7831807>

Kempf D, Xu Y, Brun S, et al. Baseline genotype and phenotype do not predict response to ABT-378/Ritonavir in PI-experienced patients at 24 and 48 weeks. Abstract 731, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.

Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 2001, 75:7462-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462018>

Lacey SF, Larder BA. Novel mutation (V75T) in HIV type 1 reverse transcriptase confers resistance to 2',3'-didehydro-2',3'- dideoxythymidine in cell culture. *Antimicrob.Agents Chemother* 1994, 38:1428-1432. <http://amedeo.com/lit.php?id=7522429>

Lanier ER, Kubota M, Yau L, et al. Diverse effects of NRTI-associated mutations on resistance to abacavir, stavudine and zidovudine in the ZORRO trial. Abstract 1761, 41st ICAAC 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=27>

Lange J, Hill A, Ait-Khaled M, et al. Does the M184V mutation affect the efficacy of HAART. Abstract 384, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.

Larder B, de Vroey V, Dehertogh P, et al. Predicting HIV-1 phenotypic resistance from genotype using a large phenotype-genotype relational database. Abstract 106, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.

Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989, 246:1155-1158.

<http://amedeo.com/lit.php?id=2479983>

Larder BA, Bloor S. Analysis of clinical isolates and site-directed mutants reveals the genetic determinants of didanosine resistance. *Antivir Ther* 2001, 6:38.

Larder B, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000; 14: 1943-8.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>

Loveday C, Devereux H, Hockett L, Johnson M. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. *AIDS* 1999, 13: 627-628. <http://amedeo.com/lit.php?id=10203393>

Martinez-Picado J, Savara AV, Sutton L, et al. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV type 1. *J Virol* 1999, 73:3744-3752.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10196268>

Masquelier B, Race E, Tamalet C, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:1836-42.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11353634>

Meyer PR, Matsuura SE, Schinazi RF, So AG, Scott WA. Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by HIV reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2'-deoxynucleoside triphosphates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:3465-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=11083661>

Miller V, Hertogs K, Bloor, et al. Prevalence of phenotypic and genotypic resistance in recently infected, antiretroviral inexperienced patients: The German HIV-research initiative cohort. Abstract 381, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.

Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples.

Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001, 20:1025-8.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11562951>

Naeger LK, Margot NA, Miller MD. Increased drug susceptibility of HIV-1 reverse transcriptase mutants containing M184V and zidovudine-associated mutations: analysis of enzyme processivity, chain-terminator removal and viral replication. *Antivir Ther* 2001, 6:115-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=11491416>

Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, et al. Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. *AIDS* 1999, 13:2349-59.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10597776>

Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-1586. <http://amedeo.com/lit.php?id=8599114>

Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:920-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10722492>

Potts KE, Fujivara T, Sato A, et al. Antiviral activity and resistance profile of AG1549, a novel hiv-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract 12, 6th CROI 1999, Chicago, USA.

Schmidt B, Walter H, Marcus U, et al. Cross-Resistance to Amprenavir in PI-Treated Patients. Abstract 276, 7th CROI 2000, San Francisco, USA..

Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in HIV type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995, 171:1411-1419. <http://amedeo.com/lit.php?id=7539472>

Shulman NS, Winters MA, Shafer RW, et al. Subtle changes in susceptibility to stavudine predict virologic response to stavudine monotherapy after zidovudine treatment. *Antiviral Ther* 2001, 6(Suppl 1):124. Abstract 124.

Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir (tpv/rtv) in multiple PI-failure patients. Abstract 562, 9th CROI 2002, Chicago IL, USA.

Sharma PL, Crumpacker CS. Decreased processivity of HIV type 1 reverse transcriptase (RT) containing didanosine-selected mutation Leu74Val: a comparative analysis of RT variants Leu74Val and lamivudine-selected Met184Val. *J Virol* 1999, 73:8448-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=10482597>

Shafer RW, Iversen AK, Winters MA, et al. The AIDS Clinical Trials Group 143 Virology Team. Drug resistance and heterogeneous long-term virologic responses of HIV type 1-infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. *J Infect Dis* 1995, 172:70-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=7541064>

Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002a. <http://hiv.net/link.php?id=28>

Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002b. <http://hiv.net/link.php?id=29>

Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002c. <http://hiv.net/link.php?id=30>

Snowden W, Shortino D, Klein A, et al. Development of amprenavir resistance in NRTI-experienced patients: alternative mechanisms and correlation with baseline resistance to concomitant NRTIs [abstract 108]. *Antivir Ther* 2000; 5(Supplement 3):84.

Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Utility of HIV genotyping and clinical expert advice - The Havana trial. Abstract 434, 8th CROI 2001, Chicago, USA..

Tisdale M, Alnadaf T, Cousens D. Combination of mutations in HIV type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:1094-1098.
<http://amedeo.com/lit.php?id=9145875>

Vandamme AM, Van Laethen and de Clercq E. Managing resistance to anti-HIV drugs. *Drugs* 1999, 57:337/361.

Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Cost-Effectiveness of resistance testing in HIV. *Ann Intern Med* 2001, 134:440-450.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11255519>

Whitcomb J, Deeks S, Huang W, et al. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000 San Francisco, CA, USA.

Winters MA, Shafer RW, Jellinger RA, et al. HIV type 1 reverse transcriptase genotype and drug susceptibility changes in infected individuals receiving dideoxyinosine monotherapy for 1 to 2 years. *Antimicrob.Agents Chemother* 1997, 41:757-762. <http://amedeo.com/lit.php?id=9087484>

Capítulo 6*. Medicamentos comúnmente empleados en el tratamiento de la infección por el VIH

3TC

Véase lamivudina.

Abacavir (ABC)

La reacción de hipersensibilidad al abacavir es un importante inconveniente, que claramente condiciona el empleo de este fármaco. Debido a ello únicamente debe ser prescrito por facultativos expertos en el control de la infección por el VIH.

Por lo demás, es un medicamento bien tolerado, y probablemente ocasiona menos toxicidad mitocondrial que los demás inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN). Con frecuencia presenta resistencias cruzadas con el resto de productos del grupo.

Nombre comercial: Ziagen[®], Trizivir[®].

Formulaciones: Ziagen[®]: tabletas de 300 mg; solución oral con 20 mg/ml, 240 ml. Trizivir[®]: tabletas con 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina.

Grupo de antirretrovirales: ITIAN.

Fabricante: GlaxoSmithKline.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: 300 mg cada 12 horas. Abacavir puede tomarse con o sin comida.

Efectos secundarios: abacavir produce el denominado síndrome de hipersensibilidad (SH) en el 2 al 6 % de pacientes que lo toman. Generalmente ocurre en las primeras seis semanas después de iniciarse el tratamiento. El prurito y la erupción cutánea son frecuentes en el SH, pero no siempre ocurren. También puede presentarse simplemente con fiebre y malestar que empeora poco a poco. Igualmente pueden aparecer astenia y síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarreas o dolor abdominal. Menos frecuentemente puede haber insomnio o mareos. Entre las alteraciones analíticas destaca la elevación de las enzimas hepáticas. Probablemente existe una predisposición genética a padecer el SH.

Comentarios y precauciones: abacavir está contraindicado en pacientes que previamente han sufrido el SH, o simplemente un cuadro compatible con el mismo. Al prescribir este fármaco, los pacientes deben ser detalladamente

* Adaptado de B. S. Kamps y C. Hoffmann

informados sobre este síndrome, pero con precaución para no alarmarlos innecesariamente. Una infección banal puede producir síntomas similares a los del SH, por tanto la aparición de síntomas leves no necesariamente obliga a suspender el tratamiento. En estos casos, normalmente no hay problema alguno en seguir tomando abacavir, con precaución por si el cuadro empeora. Una vez se suspende el abacavir por un cuadro sospechoso de SH, está contraindicado reintroducirlo, ya que en esos casos se han descrito algunos casos de SH fatales.

En definitiva, los pacientes que estén tomando abacavir deben consultar al médico si presentan dos o más de los siguientes grupos de síntomas:

- fiebre
- disnea, dolor faríngeo y tos
- erupción cutánea (eritematosa o pruriginosa)
- náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal
- astenia intensa, dolor difuso o malestar general

Interacciones: 0,7 g/Kg. de etanol (es decir, medio litro de vino) aumenta el área bajo la curva de abacavir en un 41 % y aumenta su semivida un 26 %.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=53>

Agenerase[®]

Véase amprenavir.

Amprenavir (APV)

Amprenavir no suele emplearse en la actualidad, debido a que la dosis recomendable supone tomar ocho cápsulas cada 12 horas, a lo cual pocos pacientes están dispuestos. Sin embargo, potenciado con ritonavir, amprenavir es una buena opción como tratamiento de rescate, gracias a su interesante perfil de resistencias. Su profármaco fos-amprenavir, que probablemente estará disponible en un futuro próximo, parece superar ampliamente a amprenavir.

Nombre comercial: Agenerase[®].

Formulaciones: cápsulas de 50 mg, cápsulas de 150 mg, y solución oral con 15 mg/ml, 240 ml.

Grupo de antirretrovirales: inhibidores de la proteasa (IP).

Fabricante: GlaxoSmithKline.

Indicación: infección por el VIH tratada previamente con otros IP.

Dosis oral: 8 cápsulas de 150 mg cada 12 horas (1200 mg cada 12 horas), o 4 cápsulas de 150 mg cada 12 horas potenciado con ritonavir 100 mg cada 12 horas, u 8 cápsulas de 150 mg cada día potenciado con ritonavir 200 mg al día, o 1,7 ml/Kg. de solución oral cada 8 horas con un máximo de 2.800 mg al día.

Nota importante: la biodisponibilidad de la solución oral de amprenavir es un 14 % más baja que la de las cápsulas. Por tanto las dosis de ambas formulaciones no son intercambiables.

Dosificación en la insuficiencia hepática: para pacientes con 5 a 8 puntos de la clasificación de Child-Pugh se recomiendan 450 mg cada 12 horas; y para pacientes con 9 a 12 puntos 300 mg cada 12 horas.

Efectos secundarios: amprenavir puede producir trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, parestesias periorales, diarrea, flatulencia o tenesmo rectal. Ocasionalmente provoca cefalea o astenia. En el 5 al 10 % de pacientes produce erupciones cutáneas, habitualmente en la segunda semana de tratamiento. En menos del 1 % de sujetos se produce un síndrome de Stevens-Johnson.

En combinación con ritonavir, no son raras las elevaciones de los niveles de colesterol, triglicéridos y transaminasas. También puede ocasionar lipodistrofia, intolerancia a la glucosa y en raras ocasiones diabetes mellitus.

Comentarios y precauciones: amprenavir está contraindicado en el embarazo y en los niños de menos de cuatro años, y no puede administrarse conjuntamente con rifampicina, ergotamina y derivados, cisaprida, pimozida, midazolam y triazolam, amiodarona, anticoagulantes orales, lidocaína, antidepresivos tricíclicos, quinidina, ciclosporina y tacrolimus. Tampoco se recomienda el empleo conjunto con lovastatina, simvastatina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o sildenafil (este último, Viagra[®], aumenta el riesgo de hipotensión y de priapismo).

También debe usarse con precaución en pacientes con alergia a las sulfonamidas.

Administrado conjuntamente con rifabutina, debe reducirse la dosis de esta última un 50%.

Amprenavir debe tomarse al menos una hora antes o después de los fármacos antiácidos. Si se utiliza combinado con lopinavir, es conveniente determinar los niveles plasmáticos para ajustar la dosis.

La solución oral de amprenavir contiene un 50 % de propilenglicol. Por ello está contraindicada en niños menores de 4 años, mujeres gestantes, pacientes con insuficiencia renal o hepática, o pacientes que tomen disulfiram o metronidazol.

Información complementaria en Internet: cápsulas:

<http://hiv.net/link.php?id=61>, solución: <http://hiv.net/link.php?id=62>, combinado con ritonavir: <http://hiv.net/link.php?id=63>

Atazanavir (AZV)

Atazanavir es el primer IP que puede administrarse en una sola toma diaria, con una actividad antiviral comparable a la nelfinavir. Parece algo menos potente que los IP potenciados, pero posee un favorable perfil lipídico. No se sabe si produce o no lipodistrofia. Fue aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) a principios de 2003.

Nombre comercial: Reyataz[®].

Formulaciones: cápsulas de 200 mg.

Grupo de antirretrovirales: IP.

Fabricante: Bristol-Myers Squibb.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: 400 mg al día, preferente con comida.

Efectos secundarios: incremento de los niveles de bilirrubina, que ocurren con frecuencia, pero son intrascendentes. En el 30 % de pacientes produce diarrea. También puede ocasionar náuseas, vómitos, cefalea y dolor abdominal. Estos efectos secundarios generalmente desaparecen tras unas pocas semanas de tratamiento. Al contrario que otros IP no parece producir dislipemias, pero no se sabe si produce o no lipodistrofia.

Comentarios y precauciones: el tratamiento concomitante con efavirenz reduce los niveles plasmáticos de atazanavir. En un estudio se observó que esta reducción de los niveles de atazanavir puede corregirse con la administración de 200 mg de ritonavir (O'Mara et al. 2002). Rifabutina no provoca cambios en la farmacocinética de atazanavir.

AZT

Véase zidovudina.

Combivir[®]

Formulaciones: tabletas con 300 mg de zidovudina (AZT) y 150 mg de lamivudina (3TC).

Grupo de antirretrovirales: ITIAN.

Fabricante: GlaxoSmithKline.

Indicaciones: infección por el VIH.

Dosis oral: 1 tableta cada 12 horas. Con función renal alterada (aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/minuto) o anemia, debe reducirse la dosis, generalmente sustituyendo Combivir[®] por sus dos componentes.

Precauciones y efectos secundarios: véanse los apartados relativos a AZT y 3TC.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=68>

Crixivan[®]

Véase indinavir.

d4T

Véase estavudina.

ddC

Véase zalcitabina.

ddl

Véase didanosina.

Delavirdina (DLV)

Delavirdina no está comercializada en la mayoría de países, entre ellos España, por tanto no se emplea apenas. Este fármaco posee importantes interacciones con otros medicamentos, y es menos potente que los otros inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN), nevirapina y efavirenz. No obstante, delavirdina posee algunas propiedades interesantes, por ejemplo, se tolera bien y no posee toxicidad sobre el hígado o el sistema nervioso central. Aumenta los niveles de indinavir y saquinavir, por lo que teóricamente podría usarse como potenciados de dichos fármacos, y quizás de otros, como ritonavir.

Nombre comercial: Rescriptor[®].

Formulaciones: tabletas de 100 y de 200 mg.

Grupo de antirretrovirales: ITINAN.

Fabricante: Pfizer.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: 400 mg cada 8 horas.

Efectos secundarios: erupción cutánea, que suele presentarse en las seis primeras semanas después de iniciarse el tratamiento. La mayoría de casos son leves y responden a antihistamínicos, pero en ocasiones existe afección sistémica con fiebre, conjuntivitis, mialgias y artralgias, que obliga a suspender el fármaco. También puede ocasionar náuseas y elevación de las transaminasas.

Comentarios y precauciones: delavirdina inhibe el metabolismo de numerosos fármacos, al reducir la actividad del sistema enzimático CYP3A. Por ello aumenta significativamente el área bajo la curva de medicamentos como sildenafil, dapsona, claritromicina, quinidina y warfarina.

Por su parte, ddl, los antihistamínicos H₂, carbamazepina, fenitoína y los antiácidos disminuyen los niveles de delavirdina.

Delavirdina no debe emplearse conjuntamente con rifabutina, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, alprazolam, astemizol, fenobarbital, cisaprida, midazolam, terfenadina y triazolam.

No existen datos suficientes sobre la relevancia de las interacciones de delavirdina con nelfinavir, lopinavir y ritonavir. Los niveles de amprenavir parece que se reducen al administrar simultáneamente delavirdina.

Delavirdina posee resistencias cruzadas con el resto de ITINAN.

Las tabletas de delavirdina pueden disolverse en agua, si a los pacientes les resulta más fácil tomarlas así.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=178>

Didanosina (ddl)

Didanosina es uno de los ITIAN más usados en el tratamiento de la infección por el VIH, por lo que se dispone de muchos datos acerca del mismo. En los últimos años se han comunicado datos que sugieren que su combinación con d4T puede ser problemática, ya que la toxicidad de ambos fármacos puede ser aditiva. Puede tomarse en una sola dosis al día. Conviene tomarlo con el estómago vacío y sin coincidir con la toma de otros medicamentos.

Nombre comercial: Videx®.

Formulaciones: cápsulas con protección entérica (que son las más empleadas) de 125, 200, 250 y 400 mg; tabletas tamponadas de 25, 50, 100 y 200 mg; polvo para preparar solución oral de 2 g/100 ml y 4 g/200 ml.

Grupo de antirretrovirales: ITINAN.

Fabricante: Bristol-Myers Squibb.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: 400 mg al día para pacientes con peso superior a 60 Kg. y 250 mg al día para pacientes con peso inferior a 60 Kg. Didanosina debe tomarse dos horas después y una hora antes de las comidas.

Efectos secundarios: diarrea, náuseas, cefalea y erupción cutánea. También puede causar pancreatitis, incluso mucho tiempo después de iniciarse su empleo, y polineuropatía periférica. En raras ocasiones produce acidosis láctica, especialmente si se utiliza en combinación con d4T.

Comentarios y precauciones: la pancreatitis aguda y la crónica son contraindicaciones para el empleo de ddl. Además debe procurarse evitar este fármaco en pacientes con factores de riesgo para padecer pancreatitis, como es el alcoholismo, y en pacientes que tomen otros fármacos que pueden producir pancreatitis, como por ejemplo pentamidina endovenosa. También se recomienda utilizar ddl con precaución en pacientes que toman fármacos que pueden ocasionar neuropatía periférica, como etambutol, cisplatino, disulfiram, etionamida, isoniazida, vincristina, etc.

Medicamentos como indinavir, ddC, dapsona, ketoconazol, itraconazol, o las tetraciclinas deben tomarse dos horas antes o dos horas después del ddl. La dosis de ddl debe reducirse si se emplea conjuntamente con tenofovir.

Los pacientes a los que se les prescriba ddl deben ser informados del riesgo de pancreatitis, y debe aconsejarseles que acudan al médico en caso de presentar síntomas sugestivos de dicha enfermedad. Los sujetos que toman ddl necesitan realizarse controles periódicos de los niveles de amilasa, transaminasas, bilirrubina, etc.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=86>

Diflucan®

Véase fluconazol.

Efavirenz (EFV)

Efavirenz es un ITINAN muy utilizado en el tratamiento de la infección por el VIH, y con eficacia avalada por numerosos estudios. Posee efectos secundarios en el sistema nervioso central, cuya patogénesis no es bien conocida. También posee algunas interacciones importantes con otros medicamentos que se utilizan con frecuencia en los pacientes con infección por el VIH.

Nombre comercial: Sustiva® (Stocrin® en algunos países diferentes a España).

Formulaciones: cápsulas de 50, 100, 200 y 600 mg.

Grupo de antirretrovirales: ITINAN.

Fabricante: Bristol-Myers Squibb (MSD en algunos países diferentes a España).

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: 600 mg al día, preferentemente antes de irse a dormir.

Efectos secundarios: pesadillas, confusión, mareos, somnolencia, pensamientos extraños, dificultad para concentrarse, insomnio, despersonalización. Todos estos síntomas tienden a desaparecer una vez se ha tomado el tratamiento unas pocas semanas. Hasta el 15 % de pacientes presenta una erupción cutánea, pero la mayoría de las veces es banal y autolimitada. En raras ocasiones se producen ampollas cutáneas, descamación y ulceración de la piel.

También puede ocasionar elevación del colesterol, de los triglicéridos y de las enzimas hepáticas, especialmente γ GT.

Comentarios y precauciones: efavirenz está contraindicado en el embarazo, y también en pacientes que tomen al mismo tiempo ergotamina y derivados, astemizol, cisaprida, midazolam, terfenadina y triazolam. Tampoco debe combinarse con anticonceptivos.

No debe utilizarse conjuntamente con saquinavir o amprenavir no potenciados con ritonavir, ya que en esas condiciones los niveles de ambos IP se reducen considerablemente.

La dosis de efavirenz debe modificarse si se utiliza conjuntamente con los siguientes fármacos:

- Lopinavir/r: debe aumentarse la dosis de lopinavir/r a cuatro cápsulas cada 12 horas.
- Indinavir: debe aumentarse la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas.
- Rifabutina: debe aumentarse la dosis de rifabutina a 450 o 600 mg al día.
- Metadona: debe aumentarse la dosis de metadona un 20 a un 40 %.

Cuando se cambia un IP por efavirenz, y viceversa, algunos autores recomiendan la utilización simultánea de ambos fármacos durante una semana, con la finalidad de mantener la máxima supresión viral mientras el nuevo medicamento alcanza niveles plasmáticos estables.

Efavirenz no debe tomarse con comidas abundantes en grasa, ya que de ese modo disminuye su absorción.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=88>

Emtricitabina (FTC)

Emtricitabina es un ITIAN que se tolera muy bien, posee un perfil de resistencias similar al de lamivudina, y puede administrarse una sola vez al día. Fue aprobado por la FDA a mediados de 2003.

Nombre comercial: Emtriva®.

Grupo de antirretrovirales: ITIAN.

Fabricante: Gilead (previamente Triangle Pharmaceuticals).

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: 200 mg al día.

Efectos secundarios: Raros. Ocasionalmente cefalea, náuseas y molestias gastrointestinales.

Emtriva®

Véase emtricitabina.

Enfuvirtida (T-20)

T-20 es el prototipo de una nueva clase de antirretrovirales, los inhibidores de la fusión. Se tolera bien, pero tiene el inconveniente de que debe administrarse inyectado. Puede tener interés especialmente en el tratamiento de rescate.

Nombre comercial: Fuzeon®.

Formulación: viales con 90 mg, proporcionados con todos los complementos necesarios para que se lo inyecte el propio paciente. Se dispensa como polvo que debe reconstituirse con suero salino justo antes de inyectarlo.

Grupo de antirretrovirales: inhibidores de la fusión (o inhibidores de la entrada del VIH a las células).

Fabricante: Roche.

Indicación: T-20, en combinación con otros antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el VIH, en pacientes que han respondido inadecuadamente a otros tratamientos.

Dosis: 90 mg por vía subcutánea cada 12 horas. En pacientes pediátricos de seis a 16 años de edad, la dosis es de 2 mg por Kg. de peso, con un máximo de 90 mg, cada 12 horas.

Efectos secundarios: Este fármaco es bien tolerado generalmente. El efecto secundario más común es la reacción local en el lugar de la inyección. En los ensayos clínicos en fase III, el 98 % de pacientes sufrió al menos una reacción local con el T-20. Esta reacción local puede consistir en dolor, molestias difusas, induración, eritema, nódulos, quistes, prurito y equimosis.

En menos del 1 % de pacientes se produce una reacción de hipersensibilidad, que recurre cada vez que se utiliza el fármaco. Entre los síntomas de esta reacción figuran la erupción cutánea, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, e hipotensión, y también pueden elevarse las transaminasas.

Epivir®

Véase lamivudina.

Estavudina (d4T)

Estavudina, al igual que zidovudina, es un análogo de la timidina. Se trata de un fármaco bien tolerado en general y de potencia similar a zidovudina. Entre sus efectos secundarios destaca la polineuropatía periférica y otras consecuencias de la toxicidad mitocondrial que produce, como la lipoatrofia o la acidosis láctica, especialmente si se utiliza combinada con didanosina. Una nueva formulación de este fármaco permite su administración una vez al día.

Nombre comercial: Zerit®.

Formulaciones: cápsulas con 15, 20, 30 y 40 mg; solución oral 1 mg/ml, 200 ml; cápsulas de liberación prolongada con 37,5, 50, 75 y 100 mg.

Grupo de antirretrovirales: ITIAN.

Fabricante: Bristol-Myers Squibb.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: 40 mg cada 12 horas para pacientes con peso superior a 60 Kg., y 30 mg cada 12 horas para pacientes con peso inferior a 60 Kg. En pacientes con insuficiencia renal debe modificarse la dosis, de acuerdo con la tabla 6.1.

Tabla 6.1. Dosificación de estavudina en pacientes con insuficiencia renal.

Peso	Aclaramiento de creatinina de 26 a 50 ml/minuto	Aclaramiento de creatinina menor de 26 ml/minuto y pacientes en diálisis*
<60 Kg.	15 mg cada 12 horas	15 mg cada día
>60 Kg.	20 mg cada 12 horas	20 mg cada día

* Los pacientes en hemodiálisis deben tomar estavudina justo tras la diálisis y a la misma hora los días que no tienen diálisis.

Efectos secundarios: estavudina produce neuropatía periférica, especialmente en pacientes que toman simultáneamente didanosina, en quienes se ha descrito una incidencia de hasta el 24 %. En algunos estudios se ha observado una asociación de la lipoatrofia con estavudina, mayor que con otros ITIAN. No obstante otros efectos secundarios como diarrea, náuseas, vómitos o cefalea son menos frecuentes con estavudina que con zidovudina. Como hemos señalado antes, la acidosis láctica se presenta especialmente en

pacientes que toman también didanosina, y se han descrito varios casos en mujeres gestantes. Otros efectos secundarios son la esteatosis hepática y la pancreatitis.

Comentarios y precauciones: estavudina no debe administrarse con zidovudina, debido a sus efectos antagónicos. También es conveniente evitar el empleo conjunto de estavudina con otros fármacos neurotóxicos, como zalcitabina, etambutol, cisplatino, isoniazida, vincristina, etc. Estavudina puede tomarse con el estómago vacío o con una comida ligera. Si aparecen síntomas de neuropatía periférica conviene suspender el tratamiento con este fármaco.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=80>

Fluconazol

Fluconazol es el antimicótico de elección para el tratamiento de la candidiasis y para la prevención secundaria de la criptococosis, en pacientes con infección por el VIH. También posee un papel relevante en el tratamiento de la meningitis criptocócica aguda.

Nombre comercial: Diflucan[®], Loitin[®].

Formulación: tabletas de 50, 100, 150 y 200 mg; suspensión oral con 50 mg/5 ml, 35 ml, y 200 mg/5 ml, 35 ml; preparado intravenoso con 2 mg/ml IV, 100 ml.

Grupo de fármacos: antimicóticos.

Fabricante: Pfizer.

Indicaciones: candidiasis, meningitis criptocócica y más raramente otras micosis.

Dosis oral: candidiasis oral: 100 mg al día; candidiasis esofágica: 200 mg al día durante 7 a 10 días, aunque puede administrarse el doble de la dosis el primer día; candidiasis esofágica persistente tras 10 días de tratamiento: hasta 800 mg al día.

Meningitis criptocócica: inicialmente 400 mg al día (u 800 mg al día en casos graves) combinado con flucitosina y anfotericina B. Tras el tratamiento inicial, que dura unas seis semanas, debe continuarse con tratamiento supresor con fluconazol a la dosis de 200 mg al día.

En caso de insuficiencia renal, con aclaramiento de creatinina de 10 a 50 ml por minuto, debe reducirse la dosis a un 50 %, y con aclaramiento de creatinina menor de 10 ml por minuto debe reducirse la dosis a un 25 %.

Efectos secundarios: fluconazol es bien tolerado habitualmente, pero en raras ocasiones produce molestias gastrointestinales y elevación de las transaminasas. Dosis superiores a los 400 mg al día provocan alopecia en el 10 % de pacientes.

Comentarios y precauciones: con tratamientos prolongados pueden aparecer cepas de *Candida* spp resistentes a fluconazol y a otros azoles. Fluconazol no es eficaz contra *Candida krusei* o contra *Aspergillus* spp.; *Candida glabrata* requiere dosis más altas que otras especies.

Medicamentos como rifampicina o rifabutina disminuyen los niveles plasmáticos de fluconazol; mientras que fluconazol aumenta los niveles de rifabutina, atovacuona, claritromicina, teofilina, opiáceos, warfarina, benzodiazepinas, ciclosporina, tacrolimus, fenitoína y otros anticonvulsivantes, y zidovudina.

Por vía oral el fluconazol se absorbe bien, por lo que la vía parenteral solo es necesaria en pacientes con mala adherencia, mucositis u otros problemas de la absorción.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=94>

Fortovase[®]

Véase saquinavir.

Fuzeon[®]

Véase T-20.

Hivid[®]

Véase zalcitabina.

Indinavir (IDV)

Indinavir es otro de los IP que más se han usado, y por tanto se conocen muchos detalles sobre él. Puede producir efectos secundarios a nivel renal, cutáneo y gastrointestinal. Posee resistencias cruzadas con los demás IP, pero penetra bien en el sistema nervioso central. En la actualidad indinavir se utiliza sobre todo potenciado con ritonavir, lo cual simplifica su posología.

Nombre comercial: Crixivan[®].

Formulaciones: cápsulas de 200, 333 y 400 mg.

Grupo de antirretrovirales: IP.

Fabricante: Merck.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: potenciado con ritonavir: indinavir 800 mg cada 12 y ritonavir 100 mg cada 12 horas o bien 400 mg de cada uno de los dos IP cada 12 horas.

No potenciado: indinavir 800 mg cada 8 horas, una hora antes o dos horas después de las comidas. En pacientes con insuficiencia hepática se pueden utilizar 600 mg cada 8 horas.

Efectos secundarios: hasta el 25 % de pacientes que toman indinavir padecen nefrolitiasis. Menos frecuente es la elevación de la creatinina. Diarrea, náuseas y vómitos también son frecuentes.

También ocurre con cierta frecuencia un síndrome seco, caracterizado por la sequedad de la piel, la boca y los ojos. Otros síntomas poco frecuentes son el crecimiento de las uñas hacia dentro, la paroniquia y más raramente la alopecia. La hiperbilirrubinemia asintomática es muy frecuente.

También son frecuentes la lipodistrofia, la dislipemia y los trastornos del metabolismo de la glucosa.

Comentarios y precauciones: indinavir no debe emplearse conjuntamente con rifampicina, astemizol, terfenadina, cisaprida, triazolam, ergotamina y derivados, simvastatina, lovastatina, o hipérico (hierba de San Juan).

Si indinavir se utiliza conjuntamente con otros fármacos, en ocasiones es necesario modificar las dosis:

- Rifabutina: 1000 mg de indinavir cada 8 horas y 150 mg de rifampicina al día.
- Lopinavir: 600 mg de indinavir cada 12 horas.
- Ketoconazol e itraconazol: 600 mg de indinavir cada 8 horas.
- Sildenafil: como máximo administrar 25 mg de sildenafil cada 48 horas.

Indinavir no potenciado debe tomarse con el estómago vacío. Además, los pacientes que toman indinavir deben beber al menos 1,5 litros de líquidos al día, para prevenir la nefrolitiasis. La incidencia de nefrolitiasis y de erupciones cutáneas es mayor cuanto más altos son los niveles plasmáticos de indinavir. Didanosina disminuye la absorción de indinavir, por tanto no deben administrarse ambos fármacos simultáneamente.

Potenciado con ritonavir, indinavir puede administrarse en dos dosis al día y con comidas, pero sigue siendo necesario ingerir abundantes líquidos.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=102>

Interleucina 2

Interleucina-2 no está aprobada por ahora para el tratamiento de la infección por el VIH, sin embargo puede tener alguna utilidad en pacientes con deterioro inmunológico importante (linfocitos CD4 inferiores a 100 por mm³), que no mejora tras varios meses TARGA.

Nombre comercial: Proleukin®.

Formulaciones: viales con 18 millones de UI.

Grupo de fármacos: citocinas.

Fabricante: Chiron.

Dosificación: se administra en ciclos de cinco días de duración, a la dosis de 4,5 a 9 millones de UI cada día por vía subcutánea, y repitiendo los ciclos cada seis u ocho semanas.

Efectos secundarios: casi siempre produce fiebre, a menudo con escalofríos. También son comunes: astenia, malestar, náuseas, vómitos y mialgias. En raras ocasiones provoca hipotensión y disnea.

Comentarios y precauciones: es importante que los facultativos que empleen este producto estén familiarizados con el mismo. El paracetamol puede ser útil para aliviar algunos síntomas, como la fiebre. Los efectos secundarios generalmente mejoran uno o dos días después de concluir cada ciclo de tratamiento. La interleucina-2 está contraindicada en pacientes con cardiopatía isquémica no controlada, con infecciones graves o con pO₂ < 60 mm Hg; también está contraindicada en mujeres gestantes.

Los antihipertensivos pueden potenciar el efecto hipotensor de interleucina-2.

Los efectos secundarios de interleucina-2 pueden incrementarse si se administra conjuntamente con fármacos hepatotóxicos, nefrotóxicos, mielotóxicos o cardiotóxicos.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=112>

Invirase[®]

Véase saquinavir.

Kaletra[®]

Véase lopinavir.

Lamivudina (3TC)

Se trata de un fármaco que se tolera muy bien, pero el VIH rápidamente se hace resistente al mismo. Lamivudina se usa frecuentemente en combinaciones fijas, como Combivir[®] o Trizivir[®]. Posee actividad también contra el virus de la hepatitis B.

Nombre comercial: Epivir[®], Combivir[®], Trizivir[®].

Formulaciones: Epivir[®]: tabletas de 150 y 300 mg de lamivudina; solución oral con 10 mg de lamivudina/ml, 240 ml. Combivir[®]: tabletas con 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina. Trizivir[®]: tabletas con 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina y 300 mg de abacavir.

Grupo de antirretrovirales: ITIAN.

Fabricante: GlaxoSmithKline.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral:

Epivir[®]: 300 mg al día o 150 mg cada 12 horas. Los niños deben recibir 4 mg/Kg., hasta un máximo de 150 mg cada 12 horas.

En caso de insuficiencia renal debe reducirse la dosis de acuerdo con la tabla 6.2.

Tabla 6.2. Dosificación de lamivudina en pacientes con insuficiencia renal.

Aclaramiento de creatinina (ml/minuto)	Dosis
30–49	150 mg al día
15–29	Primera dosis de 150 mg, a continuación 100 mg al día
5–14	Primera dosis de 150 mg, a continuación 50 mg al día
<5	Primera dosis de 50 mg, a continuación 25 mg al día

Combivir[®]: una tableta con 150 mg de lamivudine y 300 mg de zidovudina cada 12 horas.

Trizivir[®]: una tableta con 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina y 300 mg de abacavir cada 12 horas.

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/minuto o con insuficiencia hepática es mejor que no tomen Combivir[®] o Trizivir[®], sino los compuestos individuales, con las dosis ajustadas en cada caso según las necesidades.

Efectos secundarios: con lamivudina son escasos los efectos secundarios. Se han descrito astenia, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, insomnio, mialgias y artralgias, pero es más frecuente que estos síntomas se deban a otros antirretrovirales que a lamivudina. También son poco frecuentes la neuropatía periférica, la pancreatitis y la acidosis láctica.

Comentarios y precauciones: como previamente se ha comentado, en pacientes con insuficiencia renal debe reducirse la dosis de lamivudina.

Información complementaria en Internet: Epivir[®]:

<http://hiv.net/link.php?id=49>, Combivir[®]: <http://hiv.net/link.php?id=50>, Trizivir[®]:

<http://hiv.net/link.php?id=51>

Lopinavir (LPV)

Kaletra[®] es un IP potente y bastante bien tolerado. Es especialmente adecuado para tratamientos de rescate, ya que tiene gran eficacia en pacientes que han tomado previamente otros IP y que tienen cepas del VIH multirresistentes. No se ha podido determinar hasta ahora si Kaletra[®] es superior o no a otros IP potenciados como tratamiento inicial. Entre las desventajas de este fármaco figuran las dislipemias y las interacciones con otros medicamentos.

Nombre comercial: Kaletra[®].

Formulaciones: cápsulas con 133,3 mg de lopinavir (LPV) y 33,3 mg de ritonavir (RTV); solución con 80 mg de lopinavir y 20 mg de ritonavir por ml; 160 ml. Este medicamento debe guardarse en un frigorífico.

Grupo de antirretrovirales: IP.

Fabricante: Abbott.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: tres cápsulas cada 12 horas o 5 ml de solución cada 12 horas con comida.

Si se utiliza al mismo tiempo que efavirenz o nevirapina, debe aumentarse la dosis a cuatro cápsulas cada 12 horas o 6,5 ml de solución cada 12 horas. Con este tipo de combinación, es preferible determinar los niveles plasmáticos de los antirretrovirales para ajustar las dosis.

Efectos secundarios: diarrea, náuseas y dislipemia son los más frecuentes. También puede causar cefalea y elevación de las transaminasas.

Comentarios y precauciones: son numerosas las interacciones que puede tener este fármaco. Todos los medicamentos que se metabolizan a través de los sistemas enzimáticos CYP3A o CYP2D6 deben evitarse en pacientes que

toman Kaletra[®]. Entre estos productos se encuentran: flecainida, propafenona, astemizol, terfenadina, ergotamina, cisaprida, pimizida, midazolam y triazolam. Rifampicina y la hierba de San Juan reducen la eficacia de lopinavir.

También se recomienda precaución al utilizar Kaletra[®] junto con lovastatina y simvastatina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, sildenafil, amiodarona, warfarina, lidocaína, antidepresivos tricíclicos, quinidina, ciclosporina y tacrolimus. En pacientes con insuficiencia hepática es conveniente medir los niveles plasmáticos, para ajustar la dosis del fármaco.

Si lopinavir se utiliza con didanosina, es conveniente que esta última se tome una hora antes o dos horas después de lopinavir. La solución de lopinavir contiene alcohol, por tanto no debe emplearse junto con disulfiram o metronidazol. Lopinavir también disminuye los niveles de etinilestradiol, uno de los componentes más frecuentemente usados en los anticonceptivos orales; por tanto, las pacientes que toman Kaletra[®] deben utilizar anticonceptivos que no tengan ese componente.

Si se utiliza junto con rifabutina, debe reducirse la dosis de esta última un 75 %, es decir, a 150 mg cada dos días.

Lopinavir también disminuye significativamente los niveles de metadona.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=116>

Nelfinavir (NFV)

Nelfinavir es otro IP bastante bien tolerado y ampliamente utilizado, pero es algo menos potente que los IP potenciados. También parece menos potente que los ITINAN. Los principales inconvenientes de este producto son el gran número de pastillas que deben tomarse y la diarrea que frecuentemente produce. Debido a su favorable perfil de resistencias, es especialmente adecuado como primer IP a utilizar, ya que cuando el VIH se hace resistente a nelfinavir, generalmente sigue siendo susceptible a otros IP.

Nombre comercial: Viracept[®].

Formulaciones: tabletas de 250 mg; polvo para solución oral con 50 mg/g, 144 g.

Grupo de antirretrovirales: IP.

Fabricante: Roche.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: 1250 mg cada 12 horas o 750 mg cada ocho horas, con comidas.

Efectos secundarios: la diarrea es el principal efecto secundario. También ocasiona meteorismo y náuseas, lipodistrofia, dislipemia e intolerancia a la glucosa.

Comentarios y precauciones: nelfinavir no debe utilizarse conjuntamente con rifampicina, anticonceptivos orales, astemizol, terfenadina, cisaprida, triazolam, ergotamina, simvastatina, lovastatina o hierba de San Juan.

Si se utiliza con rifabutina debe reducirse la dosis de esta última a 150 mg al día y debe aumentarse la dosis de nelfinavir a 1000 mg cada 8 horas.

Al tomar nelfinavir, puede ser necesario incrementar la dosis de metadona, y la dosis máxima de sildenafil debe ser de 25 mg cada 48 horas.

Nelfinavir debe tomarse con comida. La diarrea generalmente se controla bien con loperamida a la dosis de 2 mg tras cada deposición, hasta un máximo de 16 mg al día.

A diferencia de lo que ocurre con otros IP, la potenciación con ritonavir no es útil en el caso de nelfinavir, ya que los niveles plasmáticos de este último no varían significativamente.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=118>

Nevirapina (NVP)

Nevirapina es un ITINAN muy utilizado en la infección por el VIH. Como sucede con otros ITINAN, una sola mutación es suficiente para que el VIH desarrolle resistencia de alto grado a este medicamento. Nevirapina se emplea con frecuencia para simplificar el TARGA. Generalmente se tolera bien a largo plazo, y posee un perfil lipídico favorable. Su principal efecto secundario es la hepatotoxicidad, que puede ocurrir especialmente en los primeros meses después de iniciar su utilización.

Nevirapina es eficaz para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH.

Nombre comercial: Viramune®.

Formulaciones: tabletas de 200 mg, suspensión con 10 mg/ml, 240 ml.

Grupo de antirretrovirales: ITINAN.

Fabricante: Boehringer-Ingelheim.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: una tableta cada 12 horas, pero las dos primeras semanas debe tomarse una sola tableta al día, con lo que son menores los efectos secundarios. Si se interrumpe el tratamiento con nevirapina y luego se vuelve a comenzar, no es necesario reducir la dosis durante las dos primeras semanas, si nevirapina había sido bien tolerada previamente. En caso de modificarse una modalidad de TARGA que incluya nevirapina, es recomendable interrumpir esta última tres días antes que el resto de medicamentos, para evitar el desarrollo de resistencias a nevirapina, debido a su prolongada semivida. Nevirapina puede tomarse con comida o con el estómago vacío.

Efectos secundarios: los más importantes son la hepatotoxicidad y la erupción cutánea. También pueden ocurrir fiebre, náuseas, somnolencia, cefalea y mialgias. Con frecuencia produce elevación de la γ GT.

Aproximadamente el 15 % de los pacientes que toman nevirapina presenta una elevación de las transaminasas de al menos tres veces por encima del límite de lo normal. Por ello, debe controlarse la función hepática cada dos semanas en los dos primeros meses, y cada mes a continuación. Si se produce una elevación de las transaminasas, debe interrumpirse la nevirapina, hasta que se normalice su valor. A continuación puede reintroducirse la nevirapina, pero a la dosis de 200 mg al día. Si tras un periodo prolongado la función hepática permanece normal, puede entonces administrarse la dosis completa de 200 mg cada 12 horas. Por el contrario, si las transaminasas se elevan de nuevo, debe abandonarse definitivamente el fármaco. En la página web de la Agencia Europea del Medicamento, puede obtenerse más información sobre nevirapina: <http://hiv.net/link.php?id=120>.

La erupción cutánea que provoca nevirapina es generalmente pruriginosa y suele presentarse en las seis primeras semanas después de iniciarse el tratamiento. Si no existe afección de las mucosas ni elevación de las transaminasas, puede tratarse simplemente con antihistamínicos. También pueden ser útiles los tratamientos tópicos contra el prurito. Si la erupción es grave, debe interrumpirse la nevirapina, y pueden usarse glucocorticoides por vía sistémica, como prednisona a la dosis de un mg por Kg. de peso por vía oral, durante tres a cinco días. También conviene interrumpir la nevirapina si aparecen síntomas sistémicos importantes, como fiebre, conjuntivitis, mialgias, artralgias y malestar intenso. Si la erupción se presenta durante las dos primeras semanas de tratamiento, cuando todavía se está administrando la mitad de la dosis completa, no debe aumentarse la dosis hasta que haya resuelto completamente dicha erupción. La profilaxis con glucocorticoides no es recomendable para prevenir la erupción que provoca nevirapina.

Comentarios y precauciones: nevirapina debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática. En estos casos es conveniente determinar los niveles plasmáticos del fármaco.

Nevirapina no debe emplearse conjuntamente con rifampicina, ketoconazol, hierba de San Juan y anticonceptivos orales; sin embargo si que puede utilizarse con fluconazol.

Si nevirapina se utiliza conjuntamente con determinados fármacos, es necesario modificar las dosis:

- Indinavir: debe aumentarse la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas.
- Metadona: si se producen síntomas de abstinencia, debe aumentarse la dosis de metadona.
- Lopinavir: probablemente es necesario aumentar la dosis de Kaletra[®] a cuatro comprimidos cada 12 horas, pero lo mejor es determinar los niveles plasmáticos.

Nevirapina es muy bien tolerada a largo plazo. En particular, los lípidos tienden a mejorar con este medicamento. La enzima γ GT casi siempre aumenta con el empleo de este fármaco a largo plazo, si bien valores hasta 150 U/l suelen tolerarse bien, y no parecen tener consecuencia negativa alguna. Nevirapina no debe utilizarse para prevenir la infección por el VIH tras la exposición a dicho virus.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=121>

Norvir[®]

Véase ritonavir.

Rescriptor[®]

Véase delavirdina.

Retrovir[®]

Véase zidovudina.

Ritonavir (RTV)

En la actualidad este potente IP apenas se utiliza en dosis completas, debido a los importantes efectos adversos gastrointestinales que posee. Sin embargo, en dosis menores, posee gran utilidad como potenciador de otros IP. Ritonavir posee importantes interacciones con otros muchos medicamentos.

Nombre comercial: Norvir[®].

Formulaciones: cápsulas de 100 mg; solución oral de 80 mg/ml, 240 ml.

Grupo de antirretrovirales: IP.

Fabricante: Abbott.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: como IP único, la dosis completa de ritonavir es de 600 mg cada 12 horas, aunque se comienza con 300 mg cada 12 horas, y se va subiendo la dosis poco a poco a lo largo de los días siguientes, hasta alcanzar la dosis plena.

En la actualidad, el empleo más frecuente de ritonavir es como potenciador de otros IP, con las dosis siguientes:

- 100 mg de ritonavir cada 12 horas + 1000 mg de saquinavir cada 12 horas, o bien 400 mg de ritonavir cada 12 horas + 400 mg de saquinavir cada 12 horas.
- 100 mg de ritonavir cada 12 horas + 800 mg de indinavir cada 12 horas, o bien 400 mg de ritonavir cada 12 horas + 400 mg de indinavir cada 12 horas.
- 100 mg de ritonavir cada 12 horas + 600 mg de amprenavir cada 12 horas, o bien 200 mg de ritonavir al día + 1200 mg de amprenavir al día.
- Lopinavir y ritonavir se hallan formulados a dosis fijas (Kaletra[®]). Véase lopinavir.

Efectos secundarios: con la dosis completa de ritonavir son muy frecuentes los efectos secundarios, como náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, parestesias periorales y sensaciones extrañas en los brazos y las piernas. También son comunes la elevación de las transaminasas y la γ GT, la dislipemia severa, la intolerancia a la glucosa y, más raramente, la diabetes mellitus. A largo plazo también es frecuente la lipodistrofia.

Comentarios y precauciones: Son muy frecuentes e importantes las interacciones que posee ritonavir, incluso en dosis bajas, con otros muchos medicamentos. No deben emplearse con ritonavir: rifampicina, amiodarona, astemizol, terfenadina, encainida, flecainida, cisaprida, triazolam, ergotamina, simvastatina, lovastatina, quinidina, hierba de San Juan y sildenafil. Ritonavir debe utilizarse con precaución si se emplea conjuntamente con los siguientes fármacos: metadona, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus), macrólidos (eritromicina o claritromicina), glucocorticoides, calcioantagonistas, antidepresivos tricíclicos, otros antidepresivos (fluoxetina, paroxetina o sertralina), neurolépticos (haloperidol, risperidona o tioridazina), antimicóticos (ketoconazol o itraconazol), carbamazepina, tolbutamida, rifabutina, teofilina y

warfarina. En todos estos casos, es conveniente determinar los niveles plasmáticos de ritonavir y del resto de medicamentos que se empleen conjuntamente.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=31>

Saquinavir (SQV)

Saquinavir fue uno de los primeros IP de que se dispuso, y el único del que existen dos formulaciones diferentes. Es bastante bien tolerado, ya que apenas produce algunos leves trastornos gastrointestinales. Sin embargo tiene el inconveniente del gran número de pastillas que deben tomarse para lograr el efecto terapéutico, si se utiliza por sí mismo, sin potenciar. Las dos formulaciones existentes son Invirase[®] y Fortovase[®]; la primera de ellas se absorbe muy mal y la segunda se absorbe mejor pero se tolera bastante peor. Según datos recientes, ambas formulaciones alcanzan una potencia similar cuando se administran potenciadas con ritonavir. Las resistencias cruzadas de saquinavir con otros IP son frecuentes.

Nombres comerciales: Fortovase[®] e Invirase[®].

Formulaciones: Invirase[®]: cápsulas de 200 mg de gel duro, Fortovase[®]: cápsulas de 200 mg de gel blando.

Grupo de antirretrovirales: IP.

Fabricante: Roche.

Indicación: infección por el VIH

Dosis oral: Fortovase[®] no potenciado se emplea a la dosis de 1200 mg (seis cápsulas) cada ocho horas, Invirase[®] no potenciado no se emplea en la actualidad. Saquinavir potenciado con ritonavir se emplea a las siguientes dosis: Fortovase[®] o Invirase[®] 1000 mg cada 12 horas más ritonavir 100 mg cada 12 horas. Otra alternativa es Fortovase[®] o Invirase[®] 400 mg cada 12 horas más ritonavir 400 mg cada 12 horas.

Efectos secundarios: como comentábamos antes, los principales efectos adversos son los gastrointestinales: diarrea, náuseas, molestias abdominales, meteorismo, etc. En raras ocasiones provoca elevación de las transaminasas y de la γ GT. También puede ocasionar cefalea. Con el empleo prolongado puede causar lipodistrofia, dislipemia e intolerancia a la glucosa.

Comentarios y precauciones: saquinavir no debe emplearse conjuntamente con rifampicina, astemizol, terfenadina, cisaprida, triazolam, ergotamina, simvastatina, lovastatina o hierba de San Juan. Si se utiliza de modo no potenciado, debe tomarse con comida.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=132>

Sustiva[®]

Véase efavirenz.

T-20

Véase enfuvirtida.

Tenofovir (TDF)

Tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) es el profármaco de tenofovir, un nucleótido acíclico. Se absorbe bien por vía oral. Posee eficacia contra el VIH y también contra el virus de la hepatitis B. Generalmente es bien tolerado.

Nombre comercial: Viread®.

Formulaciones: tabletas de 300 mg.

Grupo de antirretrovirales: inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de los nucleótidos.

Fabricante: Gilead.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: 300 mg al día, con comida.

Efectos secundarios: generalmente se tolera bien, hasta el punto de que en algunos estudios se han observado efectos adversos similares a los del placebo. En raras ocasiones produce elevación de las enzimas hepáticas, y posiblemente leucopenia.

No se sabe si el tratamiento a largo plazo con tenofovir puede provocar alteraciones de la densidad ósea. En animales, con dosis 30 veces superiores a las que se utilizan en el tratamiento de la infección por el VIH en el hombre, sí que se han observado trastornos de la densidad ósea. Al contrario que su predecesor, adefovir, no parece nefrotóxico, aunque no se dispone de datos al respecto a largo plazo.

Comentarios y precauciones: tenofovir no debe prescribirse a pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/minuto. En caso de disfunción renal ligera, debe controlarse mensualmente la función renal. La administración simultánea de tenofovir y otros fármacos que se eliminan mediante secreción activa por los túbulos renales, como cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir, puede conducir al aumento de los niveles plasmáticos tanto de tenofovir como de estos otros fármacos.

Tenofovir debe emplearse con precaución en pacientes que toman didanosina, ya que provoca un aumento de la concentración máxima y del área bajo la curva de esta última del 28 % y del 44 % respectivamente. Aunque hasta ahora no se ha descrito un aumento de la incidencia de efectos secundarios de didanosina cuando se emplea en estas circunstancias, se recomienda reducir la dosis de didanosina a 250 mg al día. Además, debe tomarse tenofovir al menos dos horas antes o una hora después que didanosina.

Por ahora no existen estudios controlados sobre el empleo de tenofovir durante el embarazo. En estudios con monos, tenofovir resultó eficaz para prevenir la transmisión del virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS), pero también ocasionó trastornos del crecimiento.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=134>

Tipranavir

Tipranavir es el primer IP de estructura no peptídica. Posee buena actividad contra cepas del VIH resistentes a los otros IP. Pero su biodisponibilidad oral es mala, y por ello es necesario potenciarlo con ritonavir para que sea eficaz. Este medicamento está todavía en fase de investigación clínica.

Grupo de antirretrovirales: IP no peptídico.

Fabricante: Boehringer-Ingelheim.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: tipranavir está siendo estudiado en ensayos en fase III a la dosis de 500 mg cada 12 horas junto con ritonavir a la dosis de 200 mg cada 12 horas.

Efectos secundarios: diarrea, vómitos, cefalea y dolor abdominal. Más raramente ocasiona mareo, astenia y elevación de las transaminasas.

Comentarios y precauciones: está contraindicado el empleo simultáneo de tipranavir con rifampicina o delavirdina. Los antiácidos reducen los niveles plasmáticos de tipranavir un 30 %.

Trizivir[®]

Esta combinación de tres fármacos permite una gran simplificación del TARGA, ya que con un comprimido cada 12 horas se proporciona todo el tratamiento. Se trata de la modalidad más simple de tratamiento antirretroviral existente en la actualidad.

Formulaciones: tabletas con 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina y 300 mg de abacavir.

Grupo de antirretrovirales: ITIAN.

Fabricante: GlaxoSmithKline.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: una tableta cada 12 horas. En caso de insuficiencia renal, con aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/minuto, es mejor no usar este producto con dosis fijas, y emplear en su lugar cada uno de sus componentes por separado. Ello permite utilizar en cada caso las dosis más adecuadas de lamivudina y zidovudina.

Efectos secundarios: los síntomas gastrointestinales son los efectos secundarios más frecuentes de este producto. Especial relevancia posee la reacción de hipersensibilidad al abacavir. Para más detalles sobre todos estos efectos adversos, véase la descripción de cada fármaco individual. Un posible inconveniente de esta combinación de ITIAN es el riesgo aditivo de toxicidad mitocondrial.

Comentarios y precauciones: la principal precaución a tener con este producto es la alerta ante la posible aparición de una reacción de hipersensibilidad al abacavir. Véase la descripción de dicho síndrome en el apartado de este capítulo dedicado a ese fármaco.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=51>

Vfend[®]

Véase voriconazol.

Videx[®]

Véase didanosina.

Viracept[®]

Véase nelfinavir.

Viramune[®]

Véase nevirapina.

Viread[®]

Véase tenofovir.

Voriconazol

Voriconazol es un nuevo y prometedor antimicótico de amplio espectro. En un ensayo clínico, este fármaco demostró una eficacia superior a anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasiva (eficacia terapéutica del 53 % frente al 32 % tras 12 semanas).

Nombre comercial: Vfend[®].

Formulaciones: tabletas de 50 y de 200 mg; polvo para inyección, 200 mg para reconstituirlos en 10 mg/ml.

Grupo de fármacos: antimicóticos.

Fabricante: Pfizer.

Indicaciones: tratamiento de la aspergilosis invasiva; tratamiento de las infecciones por *Candida* spp graves, invasivas o resistentes a fluconazol, incluida la candidiasis por *C. krusei*; tratamiento de las micosis graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.

Dosis oral: 200 mg cada 12 horas.

Dosis intravenosa: 3 a 6 mg/Kg. cada 12 horas.

Efectos secundarios: el aumento de las transaminasas, la erupción cutánea y los trastornos visuales fueron las principales causas de interrupción del tratamiento en los ensayos clínicos.

Los trastornos de la visión consisten en visión borrosa, visión de imágenes brillantes o alteraciones en la visión de los colores, y ocurren en aproximadamente el 30 % de pacientes, unos 30 minutos después de tomar el fármaco y duran también unos 30 minutos. También es frecuente la fotosensibilidad. Otros síntomas más raros son náuseas, vómitos, diarrea, cefalea y dolor abdominal.

Comentarios y precauciones: Voriconazol no debe utilizarse al mismo tiempo que rifabutina.

Voriconazol se metaboliza a través del sistema enzimático del citocromo P-450. Por ello, los niveles plasmáticos de voriconazol se reducen significativamente si se utiliza al mismo tiempo que los inductores de dicho sistema, como rifampicina, carbamazepina o los barbitúricos de acción prolongada.

Por su parte, voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de varios fármacos, entre los que figuran sirolimus, ergotamina y derivados, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida y quinidina, por lo que se desaconseja el empleo simultáneo con los mismos.

Voriconazol también puede modificar los niveles plasmáticos de los siguientes medicamentos: ITINAN, IP (excepto indinavir), ciclosporina, tacrolimus, anticoagulantes, digoxina, estatinas, calcioantagonistas, vincristina, vinblastina, fenitoína y omeprazol. Por ello, en caso de utilizarse voriconazol con estos productos, es conveniente determinar los niveles plasmáticos para ajustar las dosis.

Las tabletas de voriconazol deben tomarse una hora antes o dos horas después de las comidas.

Los pacientes que tomen voriconazol deben evitar la exposición solar intensa y deben abstenerse de conducir vehículos durante la noche, debido a los trastornos visuales que pueden presentar.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=137>

Zalcitabina (ddC)

Zalcitabina fue uno de los primeros antirretrovirales de que se dispuso. En la actualidad apenas se emplea, debido a su dosificación relativamente complicada, el riesgo de polineuropatía y las resistencias cruzadas que posee con didanosina. Parece menos potente que didanosina y estavudina.

Nombre comercial: Hivid[®].

Formulaciones: tabletas de 0,375 y 0,75 mg.

Grupo de antirretrovirales: ITIAN.

Fabricante: Roche.

Indicación: infección por el VIH.

Dosis oral: 0,75 mg cada 8 horas. En pacientes con insuficiencia renal avanzada es necesario reducir la dosis. Para pacientes con aclaramiento de creatinina entre 10 y 40 ml/minuto se recomienda la dosis de 0,75 mg cada 12 horas, y para pacientes con aclaramiento inferior a 10 ml/minuto se recomienda 0,75 mg cada día.

Efectos secundarios: polineuropatía periférica, que ocurre aproximadamente en el 30 % de pacientes, estomatitis y úlceras bucales, que ocurren en el 4 %, y

pancreatitis, que ocurre en menos del 1 %. Más raramente puede provocar erupciones cutáneas, acidosis láctica y esteatosis hepática.

Comentarios y precauciones: zalcitabina está contraindicada en pacientes con polineuropatía, y debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Zalcitabina no debe administrarse al mismo tiempo que otros fármacos neurotóxicos, como etambutol, cisplatino, disulfirán, etionamida, isoniazida o vincristina. Tampoco es recomendable el empleo conjunto con didanosina o estavudina, debido a la posible adición de efectos secundarios y a las posibles resistencias cruzadas. Si que puede combinarse con zidovudina.

Información complementaria en Internet: <http://hiv.net/link.php?id=84>

Zerit[®]

Véase estavudina.

Ziagen[®]

Véase abacavir.

Zidovudina (AZT)

Es el primer antirretroviral de que se dispuso, y también es el que más estudiado ha sido. Debido a su limitada eficacia como monoterapia, a su mielotoxicidad y a los trastornos gastrointestinales que provoca, inicialmente hubo muchas dudas sobre su verdadero papel en el tratamiento de la infección por el VIH. Sin embargo, como parte del TARGA, ha demostrado sobradamente su eficacia, y en la actualidad sigue siendo uno de los antirretrovirales más empleados. Entre sus ventajas figuran la buena penetración en el sistema nervioso central y la relativamente escasa toxicidad mitocondrial.

Nombres comerciales: Retrovir[®], Combivir[®], Trizivir[®].

Formulaciones: Retrovir[®]: cápsulas de 100 y 250 mg, tabletas de 300 mg, jarabe con 10 mg/ml, 240 ml y viales intravenosos de 20 ml con 10 mg/ml, Combivir[®]: tabletas con 300 mg de zidovudina y 150 mg de lamivudina.

Trizivir[®]: tabletas con 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina.

Fabricante: GlaxoSmithKline.

Indicación: infección por el VIH y prevención de la transmisión materno-fetal del VIH.

Dosis: 250 mg cada 12 horas o 200 mg cada 8 horas. Si se utiliza Combivir[®] o Trizivir[®] la dosis de zidovudina es de 300 mg cada 12 horas.

En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto, en hemodiálisis o con insuficiencia hepática la dosis recomendada es de 100 mg cada ocho horas.

Efectos secundarios: náuseas, vómitos, molestias abdominales, cefalea, mialgias y mareos. El volumen corpuscular medio eritrocitario casi siempre está elevado en pacientes que toman zidovudina, y también puede ocurrir anemia y más raramente neutropenia. También puede haber elevación de las enzimas LDH, CPK y transaminasas. Como hemos señalado antes, la acidosis láctica es rara.

Comentarios y precauciones: no debe utilizarse zidovudina en combinación con estavudina, debido a su acción antagónica tanto *in vitro* como *in vivo*. El riesgo de mielotoxicidad aumenta cuando se emplea al mismo tiempo que otros fármacos mielotóxicos, como ganciclovir, sulfametoxazol/trimetoprim, dapsona, etopósido, pirimetamina, interferón, daunorrubicina, vinblastina, vincristina, sulfadiazina, anfotericina B o ribavirina.

Ribavirina antagoniza la acción antiviral de zidovudina *in vitro*. Por tanto, debe evitarse el empleo simultáneo de ambos fármacos.

Al iniciar el tratamiento, se recomienda realizar controles mensuales del hemograma, transaminasas, CPK y bilirrubina. Los trastornos gastrointestinales pueden tratarse sintomáticamente y suelen mejorar tras varias semanas de tratamiento. La anemia puede aparecer incluso tras muchos meses de tratamiento.

Siempre que no esté contraindicada, zidovudina debe formar parte de cualquier régimen que se utilice para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH.

Información complementaria en Internet: Retrovir® oral:

<http://hiv.net/link.php?id=66>; Retrovir® intravenoso: <http://hiv.net/link.php?id=67>;

Combivir®: <http://hiv.net/link.php?id=68>; Trizivir®: <http://hiv.net/link.php?id=69>

Referencias

Abacavir:

Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with hiv lipoatrophy: a randomized trial. JAMA 2002, 288: 207-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>

Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. AIDS 2001, 15: 1517-1526. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504984>

Fallon J, Ait-Khaled M, Thomas DA, et al. HIV-1 genotype and phenotype correlate with virological response to abacavir, amprenavir and efavirenz in treatment-experienced patients. AIDS 2002, 16: 387-396. <http://amedeo.com/lit.php?id=11834950>

Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002, 359: 1121-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11943262>

Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1137-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915004>

Loeliger AE, Steel H, McGuirk S, Powell WS, Hetherington SV. The abacavir hypersensitivity reaction and interruptions in therapy. *AIDS* 2001, 15: 1325-6.

Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002, 359: 727-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>

Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Infect Dis* 2002, 185: 1251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>

Sankatsing SU, Prins JM. Agranulocytosis and fever seven weeks after starting abacavir. *AIDS* 2001, 15: 2464-5.

Toerner JG, Cvetkovich T. Kawasaki-like syndrome: abacavir hypersensitivity? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 131-3.

Wasmuth JC, Herhaus C, Römer K, et al. Efficacy and safety of abacavir plus efavirenz as a salvage regimen in HIV-infected individuals after 48 weeks. *AIDS* 2002, 16: 1077-8.

Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS* 2001, 15: 2423-2429. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740193>

Amprenavir:

Demarles D, Gillotin C, Bonaventure-Paci S, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir coadministered with grapefruit juice. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 1589-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11959608>

Dube MP, Qian D, Edmondson-Melancon H, et al. Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002, 35: 475-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12145733>

Duval X, Lamotte C, Race E, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 570-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796381>

Fätkenheuer G, Römer K, Kamps R, Salzberger B, Burger D. Pharmacokinetics of amprenavir and lopinavir in combination with nevirapine in highly pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 2334-5.

Gallego O, Corral A, de Mendoza C, Soriano V. Prevalence of the HIV protease mutation N88S causing hypersensitivity to amprenavir. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1288-9.

Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS* 2002, 16: 797-8.

Mauss S, Schmutz G, Kuschak D. Unfavourable interaction of amprenavir and lopinavir in combination with ritonavir? *AIDS* 2002; 16: 296-7.

Pereira AS, Smeaton LM, Gerber JG, et al. The pharmacokinetics of amprenavir, Zidovudine, and Lamivudine in the genital tracts of men infected with HIV. *J Infect Dis* 2002; 186: 198-204.

<http://amedeo.com/lit.php?id=12134255>

Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. *AIDS* 2002, 16: 1009-17. <http://amedeo.com/lit.php?id=11953467>

Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of HIV protease inhibitors used in combination with amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 3663-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11709366>

Zachary KC, Hanna GJ, D'Aquila RT. HIV type 1 hypersusceptibility to amprenavir in vitro can be associated with virus load response to treatment in vivo. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 2075-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11700580>

Atazanavir:

Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, et al. Pharmacokinetic effect of rifabutin on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects. Abstract 445, 9th CROI 2002, Washington, USA.

<http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13619.htm>

Murphy R et al. Switch to atazanavir from nelfinavir associated with cholesterol and triglyceride improvement: 12 week results from BMS AI424-044. Fourteenth International AIDS Conference, Barcelona, abstract LbPeB9013, 2002.

<http://hiv.net/link.php?id=65>

Piliero P, Cahn C, Pantaleo G, et al. Atazanavir: A Once-Daily Protease Inhibitor with a Superior Lipid Profile: Results of Clinical Trials Beyond Week 48. Abstract 706, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13827.htm>

Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm>

Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent HIV protease inhibitor that can be used in combination with other available

antiretroviral agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:2093-2099.

Original-Artikel:

<http://aac.asm.org/cgi/content/full/44/8/2093?view=full&pmid=10898681>

Squires KE, Thiry A, Giordano M, for the AI424-034 International Study Team. Atazanavir QD and efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (AI424-034). Abstract H-1076, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.

Delavirdina:

Castro JG, Gutierrez L. Rhabdomyolysis with acute renal failure probably related to the interaction of atorvastatin and delavirdine. *Am J Med* 2002, 112: 505.

Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. *Clin Infect Dis* 2000, Suppl 2:S130-4.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>

Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS* 2002; 16: 798-9.

Smith D, Hales G, Roth N, et al. A randomized trial of nelfinavir, ritonavir, or delavirdine in combination with saquinavir-SGC and stavudine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2001, 2:97-107.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11590517>

Wood R, Hawkins DA, Moyle G, et al. Second placebo-controlled study in naive individuals confirms the role of delavirdine in highly active antiretroviral, protease-sparing treatment. Abstract 624, 6th CROI 1999, Chicago, USA.

<http://www.retroconference.org/99/abstracts/624.htm>

Didanosina:

Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001, 15: 1269-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426071>

Damle BD, Mummaneni V, Kaul S, Knupp C. Lack of effect of simultaneously administered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 385-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796346>

Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ul *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90.

<http://amedeo.com/lit.php?id=8813038>

Marzolini C, Chave JP, Telenti A, Brenas-Chinchon L, Biollaz J. Impaired absorption of rifabutin by concomitant administration of didanosine. *AIDS* 2001, 15: 2203-4.

Moyle GJ, Gazzard BG. Differing reverse transcriptase mutation patterns in individuals experiencing viral rebound on first-line regimens with stavudine/didanosine and stavudine/lamivudine. *AIDS* 2001, 15: 799-800.

Efavirenz:

Boffito M, Rossati A, Reynolds HE, et al. Undefined duration of opiate withdrawal induced by efavirenz in drug users with hiv infection and undergoing chronic methadone treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18: 341-2.

Casado JL, Moreno A, Hertogs K, Dronda F, Moreno S. Extent and importance of cross-resistance to efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18: 771-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167268>

Clotet B. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 244-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873073>

Estrada V, De Villar NG, Larrad MT, et al. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for HIV-infected patients with lipoatrophy. *Clin Infect Dis* 2002, 35: 69-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=12060877>

Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002, 16: 299-300.

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>

Emtricitabina:

Benson C, et al. Overview of the comparative effectiveness of triple combination therapy regimens of emtricitabine (FTC) and lamivudine (3TC) in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. XIV International AIDS Conference, Barcelona 2002. Abstract TuPeB4430. <http://hiv.net/link.php?id=91>

Delehanty J, Wakeford C, Hulett L, et al. A phase I/II randomized, controlled study of FTC versus 3TC in HIV-infected patients. Abstract 16, 6th CROI 1999, Chicago, USA.

Molina J, Perusat S, Ferchal F, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults: 64-week follow-up of the ANRS 091 trial. Abstract 321, 8th CROI 2001, Chicago, USA.

<http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/321.htm>

Van Der Horst C, Sanne I, Wakeford C, et al. Two randomized, controlled, equivalence trials of emtricitibine to lamivudine. Abstract 18, 8th CROI 2001, Chicago, USA.

<http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/18.htm>

Enfuvirtida:

Clotet B, Lazzarin A, Cooper D, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in Europe and Australia. Abstract LbOr19A. XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Henry K, Lalezari J, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in North America and Brazil. Abstract LbOr19B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med*. 1998, 4:1302-1307. <http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>

Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:685-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167274>

Lalezari J, Cohen C, Eron J, and the T20-205 study group. Forty eight week analysis of patients receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Abstract LbPp116, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.

Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, et al. A week 48 assessment of a randomized, controlled, open-label phase II trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV-1. Abstract 418, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13592.htm>

Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; published at www.nejm.org on Mar 13, 2003. Full-text article: <http://hiv.net/link.php?id=215>

Estavudina:

Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Efficacy of Zidovudine compared to Stavudine, both in combination with Lamivudine and indinavir, in HIV-infected nucleoside-experienced patients with no prior exposure to Lamivudine, *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 1906-13.

<http://amedeo.com/lit.php?id=12019107>

Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 418-419.

Rongkavilit C, Thaithumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in HIV-exposed neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 3585-90.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11709344>

Shalit P, Farrell P, Lindgren P. Long-term safety and efficacy of nevirapine, stavudine and lamivudine in a real-world setting. *AIDS* 2001, 15: 804-5.

Yogev R, Lee S, Wiznia A, et al. Stavudine, nevirapine and ritonavir in stable antiretroviral therapy- experienced children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002, 21: 119-125.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11840078>

Fluconazol:

Friese G, Discher T, Fussle R, Schmalreck A, Lohmeyer J. Development of azole resistance during fluconazole maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal disease. *AIDS* 2001, 15:2344-5.

Perea S, Lopez-Ribot JL, Kirkpatrick WR, et al. Prevalence of molecular mechanisms of resistance to azole antifungal agents in candida albicans strains displaying high-level fluconazole resistance isolated from HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 2676-84.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11557454>

Vasquez JA, Peng G, Sobel JD, Steele-Moore L, Schuman P, Holloway W et al. Evolution of antifungal susceptibility among candida species isolates recovered from HIV-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1069-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=11528582>

Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 248-50.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11751146>

Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Brizendine E, Hafner R. emergence of resistance to fluconazole as a cause of failure during treatment of histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1910-1913.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11692303>

Indinavir:

Begovac J, Bayer K, Krpan D, Kusec V. Osteosclerosis and periosteal new bone formation during indinavir therapy. *AIDS* 2002, 16: 803-4.

Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000, 14: 1171-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10894281>

Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999, 13: F53-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>

Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>

Dieleman JP, Sturkenboom MC, Jambroes M, et al. risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the hiv protease inhibitor indinavir sulfate: The ATHENA Cohort. *Arch Intern Med* 2002, 162: 1493-501. <http://amedeo.com/lit.php?id=12090886>

Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000, 14: 1601-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983647>

Gallego O, de Mendoza C, Perez-Elias MJ, et al. Drug resistance in patients experiencing early virological failure under a triple combination including indinavir. *AIDS* 2001, 15: 1701-1706. <http://amedeo.com/lit.php?id=11546946>

Gatell JM, Lange J, Arnaiz JA, et al. A randomized study comparing continued indinavir (800 mg tid) vs switching to indinavir/ritonavir (800/100 mg bid) in HIV patients having achieved viral load suppression with indinavir plus 2 nucleoside analogues The BID Efficacy and Safety Trial (BEST). Abstract WeOrB484, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.

Gerstoff J, Dragstedt UB, Cahn P. Final analysis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin1 trial. Abstract 2853, ICAAC 2002, San Diego, USA.

Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2000;133:35-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10877738>

Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>

Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 999-1008. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>

Kopp JB, Falloon J, Filie A, et al. Indinavir-associated interstitial nephritis and urothelial inflammation: clinical and cytologic findings. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1122-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915002>

Lacarelle B. High indinavir Cmin is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 374-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917242>

Nolan D, Upton R, McKinnon E, et al. Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 1275-1280. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426072>

Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001, 15: F11-F18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399973>

Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000, 14: 1591-600. <http://amedeo.com/lit.php?id=10983646>

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, 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. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>

Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med* 2002, 3:277-282. <http://amedeo.com/lit.php?id=12444946>

Interleucina-2:

Bonnet F, Saves M, Morlat PH, et al. Correlations of soluble interleukin-2 and tumor necrosis factor type II receptors with immunologic and virologic responses under HAART. *J Clin Immunol* 2002, 22: 75-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=11998896>

Gerken G. Sustained suppression of HCV replication and inflammatory activity after interleukin-2 therapy in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 145-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11832683>

Marchetti G, Meroni L, Varchetta S, et al. Low-dose prolonged intermittent interleukin-2 adjuvant therapy: results of a randomized trial among HIV-positive patients with advanced immune impairment. *J Infect Dis* 2002, 186: 606-616. <http://amedeo.com/lit.php?id=12195347>

Markowitz NP. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of \geq or = 300/mm³: CPCRA 059. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 221-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873071>

Stellbrink HJ, Van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002, 16: 1479-1487. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131185>

Lamivudina:

Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2001, 135: 954-964. <http://amedeo.com/lit.php?id=11730396>

Jankelevich S, Mueller BU, Mackall CL, et al. Long-term virologic and immunologic responses in HIV type 1-infected children treated with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *J Infect Dis* 2001, 183: 1116-1120. <http://amedeo.com/lit.php?id=11237839>

Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>

Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001, 285: 2083-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=11311097>

Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIV Med* 2002, 3:135-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010361>

Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. *HIV Clin Trials* 2002, 3:361-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12407485>

Thabut D, Thibault V, Benhamou Y, et al. Successful control of subfulminant hepatitis related to lamivudine-resistant hepatitis B virus in an HIV-infected patient. *AIDS* 2001, 15: 2463-4.

Lopinavir:

Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1--infected protease inhibitor--experienced patients. *J Infect Dis* 2002, 185: 599-607. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865416>

Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1143-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915005>

Eyer-Silva WA, Neves-Motta R, Pinto JF, Morais-De-Sa CA. Inflammatory oedema associated with lopinavir-including HAART regimens in advanced HIV-1 infection: report of 3 cases. *AIDS* 2002, 16: 673-4.

Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, Brun SC, Xu Y, Real K et al. identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor- experienced patients. *J Virol* 2001, 75: 7462-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11462018>

Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS* 2002, 16: 797-8.

Lascoux AS, Lesprit P, Bertocchi M, Levy Y. Inflammatory oedema of the legs: a new side-effect of lopinavir. *AIDS* 2001, 15: 819.

Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, Lin CT, Hsu A et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 2249-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=12069982>

Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, Ruiz L, Petropoulos CJ, Frost SD et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. *AIDS* 2002, 16: 1009-17. <http://amedeo.com/lit.php?id=11953467>

Walsmley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002, 346: 2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

Nelfinavir:

Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001, 345: 398-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>

Fitzgibbon JE, Gaur S, Walsman SM, et al. Emergence of drug resistance mutations in a group of HIV-infected children taking nelfinavir-containing regimens. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, 17: 1321-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11602042>

Mortier E, Pouchot J, Vinceneux P, Lalande M. Ergotism related to interaction between nelfinavir and ergotamine. *Am J Med* 2001, 110: 594.

Phanuphak P. Dose-escalating study of the safety and pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-exposed neonates. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 455-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11981361>

Resch W, Ziermann R, Parkin N, Gamarnik A, Swanstrom R. Nelfinavir-resistant, amprenavir-hypersusceptible strains of HIV type 1 carrying an n88s

mutation in protease have reduced infectivity, reduced replication capacity. *J Virol* 2002, 76: 8659-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=12163585>

Walsmley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002, 346: 2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

Nevirapina:

Antinori A, Baldini F, Girardi E, et al. Female sex and the use of anti-allergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. *AIDS* 2001, 15: 1579-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=11504993>

Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat Injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001, 33. <http://amedeo.com/lit.php?id=11568856>

Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001, 15:1269-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426071>

Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *J Infect Dis* 2001, 184: 1197-201. <http://amedeo.com/lit.php?id=11598845>

Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001, 15:1843-1848. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579247>

Fätkenheuer G, Romer K, Kamps R, Salzberger B, Burger D. Pharmacokinetics of amprenavir and lopinavir in combination with nevirapine in highly pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 2334-5.

Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002, 16: 290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>

Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15: 1261-1268. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426070>

Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Lugo M, Sullivan JL. Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20: 803-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11734746>

Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from PIs to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 504-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797178>

Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 418-419.

Sinkala M, Stout JP, Vermund SH, Goldenberg RL, Stringer JS. Zambian women's attitudes toward mass nevirapine therapy to prevent perinatal transmission of HIV. *Lancet* 2001, 358: 1611-2.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11716891>

Suzuki K, Kaufmann GR, Mukaide M, et al. Novel deletion of hiv type 1 reverse transcriptase residue 69 conferring selective high-level resistance to nevirapine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, 17: 1293-6.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11559430>

Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001, 15: 2407-2414. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740191>

Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001, 15: 1089-1095. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416710>

Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS* 2001, 15: 2423-2429.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11740193>

Ritonavir:

Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1--infected protease inhibitor--experienced patients. *J Infect Dis* 2002, 185: 599-607. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865416>

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9.

<http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>

Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999, 13: 213-24.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>

Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1143-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11915005>

Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>

Duval X, Lamotte C, Race E, et al. amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen

without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 570-4.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11796381>

Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:654-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9056009>

Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001, 15: 999-1008. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399982>

Moreno S, Podzamczar D, Blazquez R, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *AIDS* 2001; 15: 1185-7.

Saah AJ, Winchell GA, Nessly ML, Seniuk MA, Rhodes RR, Deutsch PJ. Pharmacokinetic profile and tolerability of indinavir-ritonavir combinations in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 2710-5.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11557459>

Sadler BM, Piliro PJ, Preston SL, Lloyd PP, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetics and safety of amprenavir and ritonavir following multiple-dose, co-administration to healthy volunteers. *AIDS* 2001, 15:1009-18.
<http://amedeo.com/lit.php?id=11399983>

Spiegel M, Schmidauer C, Kampfl A, Sarcletti M, Poewe W. Cerebral ergotism under treatment with ergotamine and ritonavir. *Neurology* 2001, 57:743-4.

Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002, 346: 2039-46.
<http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

Wensing AM, Reedijk M, Richter C, Boucher CA, Borleffs JC. Replacing ritonavir by nelfinavir or nelfinavir/saquinavir as part of HAART leads to an improvement of triglyceride levels. *AIDS* 2001, 15:2191-3.

Saquinavir:

Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999, 13: 213-24.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>

Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999, 13: F53-8.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>

Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>

Gerstoft J, Dragstedt UB, Cahn P. Final analysis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in

adult HIV-1 infection: the MaxCmin1 trial. Abstract 2853, ICAAC 2002, San Diego, USA.

Gisolf EH, van Heeswijk RP, Hoetelmans RW, Danner SA. Decreased exposure to saquinavir in HIV-1-infected patients after long-term antiretroviral therapy including ritonavir and saquinavir. *AIDS* 2000, 14: 801-5.

<http://amedeo.com/lit.php?id=10839587>

Kurowski M, Sternfeld T, Hill A, Moecklinghoff C. comparative pharmacokinetics and short-term safety of twice daily (bid) fortovase/ritonavir and invirase/ritonavir. Abstract 432, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13486.htm>

Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. *AIDS* 1998, 12:F103-9.

<http://amedeo.com/lit.php?id=9708399>

Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 234-8.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11740713>

Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated hiv-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.

Tenofovir DF:

Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:2733-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11557462>

Birkus G, Hitchcock JM, Cihlaret T. Mitochondrial toxicity of nrtis: in vitro assessment and comparison with tenofovir. Abstract 708, 9th CROI 2002, Seattle, USA. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13560.htm>

Bochet M, Tubiana R, Benhamou Y, et al. Tenofovir disoproxil fumarate suppresses lamivudine resistant HBV-replication in patients coinfecting with HIV/HBV. Abstract 675, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

<http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13910.htm>

Margot NA, Johnson A, Cheng A, et al. Final 48-week genotypic and phenotypic analyses of study 907: tenofovir df (tdf) added to stable background regimens. Abstract 414, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13677.htm>

Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001, 20:1025-8.

<http://amedeo.com/lit.php?id=11562951>

Miller MD, Margot MA, Lu B. Effect of baseline nucleoside-associated resistance on response to tenofovir df (tdf) therapy: integrated analyses of studies 902 and 907. Abstract 43, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13490.htm>

Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002, 16:1257-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12045491>

Staszewski S, Gallant J, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy: 48-week interim results. Abstract LB17, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Tipranavir:

Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000, 14:1943-8.
<http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>

McCallister S, Sabo J, Galitz L, Mayers D. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics of tipranavir and ritonavir and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers (BI 1182.5). Abstract 434, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13434.htm>

Rusconi S, La Seta Catamancio S, Citterio P, et al. Susceptibility to PNU-140690 (tipranavir) of HIV type 1 isolates derived from patients with multidrug resistance to other protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemotherapy 2000, 44:1328-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770770>

Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). Abstract 562, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
<http://63.126.3.84/2002/Abstract/13757.htm>

Wang Y, Daenzer W, Wood R, et al. The safety, efficacy and viral dynamics analysis of tipranavir, a new-generation PI, in a phase II study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Abstract 673, 7th CROI, San Francisco, USA.
<http://www.retroconference.org/2000/abstracts/673.htm>

Trizivir[®]:

Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>

Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Infect Dis* 2002, 185: 1251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>

Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>

Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/Combivir (ABC/COM) is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naïve adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Abstract 63, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.

Voriconazol:

Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Nangia S, Rex JH. Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. *J Clin Microbiol* 1999, 37:3946-3951. <http://hiv.net/link.php?id=10565912>

Chavez M, Bernal S, Valverde A, et al. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY303366 and other antifungal agents against oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 1999, 44: 697-700. <http://amedeo.com/lit.php?id=10552989>

Clancy CJ., Nguyen MH. In vitro efficacy and fungicidal activity of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998, 17:573-575. <http://amedeo.com/lit.php?id=9796657>

Espinel-Ingroff A. In vitro activities of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol* 1998, 36:198-202. <http://amedeo.com/lit.php?id=9431946>

Martin CA, Roberts S, Greenberg RN. Voriconazole treatment of disseminated *paecilomyces* infection in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 2002, 35: e78-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12228840>

Nguyen MH, Yu CY. Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant *Candida* isolates: in-vitro efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* 1998, 42:253-256. <http://hiv.net/link.php?id=9738846>

Odds FC, Cheesman SL, Abbott AB. Antifungal effects of fluconazole (UK 49858), a new triazole antifungal, in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1986, 18:473-478. <http://hiv.net/link.php?id=3021710>

Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with HIV. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41: 575-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9055995>

Sanati H, Belanger P, Fratti R, Ghannoum M. A new triazole, voriconazole (UK-109,496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:2492-2496. <http://hiv.net/link.php?id=9371355>

Weig M, Muller FM. Synergism of voriconazole and terbinafine against *Candida albicans* isolates from HIV-infected patients with oropharyngeal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 966-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11181393>

Wildfeuer A, Seidl HP, Paule I, Haberreiter A. In vitro evaluation of voriconazole against clinical isolates of yeasts, moulds and dermatophytes in comparison with itraconazole, ketoconazole, amphotericin B and griseofulvin. *Mycoses* 1998, 41:309-319. <http://hiv.net/link.php?id=9861837>

Zalcitabina:

Adkins JC, Peters DH, Faulds D. Zalcitabine. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of HIV infection. *Drugs* 1997; 53: 1054-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=9179531>

Zidovudina:

Blower S. Transmission of zidovudine resistant strains of HIV-1: the first wave. *AIDS* 2001, 15: 2317-8.

Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Drug interactions with Zidovudine. *AIDS* 1993, 7:445-60.

Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001, 15:1269-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426071>

Dabis F, Elenga N, Meda N, et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 2001, 15: 771-779. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371692>

Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T, et al. Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. *AIDS* 2002, 16: 625-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873007>

Fischl MA: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987, 317:185 -91. <http://amedeo.com/lit.php?id=3299089>

Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337:734-9.

Hester EK, Peacock JE Jr. Profound and unanticipated anemia with lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients with HIV infection. *AIDS* 1998, 12:439-40.

Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV Infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>

Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002, 16: 631-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873008>

Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001, 285: 2083-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=11311097>

Pellegrin I, Garrigue I, Caumont A, et al. Persistence of zidovudine-resistance mutations in HIV-1 isolates from patients removed from zidovudine therapy for at least 3 years and switched to a stavudine-containing regimen. *AIDS* 2001, 15: 1071-3.

Songok EM, Kakimoto K, Genga I, et al. Prenatal short-course zidovudine reduces mortality in children born to HIV-positive mothers in rural Kenya. *J Infect Dis* 2001, 183: 1540-2.