

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH. ATENCIÓN FARMACÉUTICA

POR LA ACADÉMICA CORRESPONDIENTE ELECTA
ILUSTRE SRA. DRA. D.^a HERMINIA NAVARRO AZNÁREZ
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 28 DE JUNIO DE 2011

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"
Zaragoza
2011

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH. ATENCIÓN FARMACÉUTICA

POR LA ACADÉMICA CORRESPONDIENTE ELECTA
ILUSTRE SRA. DRA. D.^a HERMINIA NAVARRO AZNÁREZ
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 28 DE JUNIO DE 2011

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"
Zaragoza
2011



Edita:

Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, Km. 3,400 — 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z-1451-11

Sumario

<i>Discurso de Presentación</i>	
Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Andrés Arribas.....	9
<i>Discurso de recepción Académica</i>	
Dra. D. ^a Herminia Navarro Aznárez.....	17
PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS.....	19
TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH. ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	23
A. ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL ÁREA DE PACIENTES EXTERNOS.....	25
B. INFECCIÓN VIH/SIDA.....	29
1. EPIDEMIOLOGÍA.....	29
2. ASPECTOS VIROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA.....	32
2.1. Ciclo Biológico del VIH-1.....	33
2.2. Variabilidad en el VIH-1.....	35
3. INMUNOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN Y DESARROLLO DE SIDA.....	37
3.1. Cinética de respuesta inmunitaria en los distintos estadios de la infección.....	37
4. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH.....	41
4.1 Principios generales del tratamiento antirretroviral. Guía Gesida.....	44
4.2. Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral.....	45
4.2.1. Linfocitos CD4.....	45
4.2.2. Carga viral plasmática del VIH.....	46
4.2.3 Niveles plasmáticos de fármacos.....	47
4.2.4. Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales.....	47
4.2.5. Determinación del HLA B*5701.....	49

4.6.3. Hepatotoxicidad	76
4.6.4. Trastornos neuropsiquiátricos	76
4.6.5. Nefrotoxicidad	77
4.6.6. Trastornos metabólicos y riesgo cardiovascular.....	77
4.6.7. Anomalías de la distribución de la grasa corporal.....	79
4.6.8. Otros efectos adversos	79
4.7. Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas	79
4.8. Nuevos antirretrovirales.....	83
C. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE VIH.....	85
1. OBJETIVOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE VIH.....	85
2. EXPERIENCIA EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL HOSPI- TAL MIGUEL SERVET	88
D. BIBLIOGRAFÍA.....	91

Discurso de Presentación

Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Andrés Arribas

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia
“Reino de Aragón”

Excmas. autoridades

Ilmas. Señoras y Señores Académicos

Señoras y Señores:

De nuevo me cumple atender gustosamente a la invitación del Excmo. Sr. Presidente para tomar la palabra en su nombre en el solemne acto de recepción de un nuevo académico. En este caso una nueva Académica Correspondiente, la Dra. Herminia Navarro Aznárez.

Ciertamente es una gran satisfacción tanto desde el punto de vista personal, como del profesional que ha trabajado los últimos treinta años en el campo de la Farmacia Hospitalaria, el cumplimiento de este deber académico de presentar los méritos personales, académicos y profesionales que avalan a la Dra. Herminia Navarro, amiga en lo afectivo y compañera en lo profesional, pionera en la apertura de nuevos campos de la Farmacia de Hospital.

Satisfacción que se complementa como componente de esta incipiente Academia de Farmacia, porque esta recepción representa un enriquecimiento de la Institución, tanto en lo personal como en los aspectos relacionados con el saber y el conocimiento.

Natural de Ejea de los Caballeros, cursó sus estudios de Educación General Básica en el Colegio Inmaculado Corazón de María del municipio de las Cinco Villas y el Bachillerato en el Instituto

de Ejea, con notas brillantes especialmente en química, física y matemáticas.

La profesión paterna, Fermín Navarro ha sido, es y será veterinario vocacional, debió influir en la formación sanitaria tanto de la Dra. Navarro, como la de sus hermanos: Enrique, también veterinario, Gloria, médico de familia en el Sector II de Zaragoza y Mercedes enfermera en el 061 en Ejea, abarcando completamente el espectro de profesiones sanitarias tradicionales.

Se licenció brillantemente en Farmacia en la Universidad de Navarra en 1986 alcanzando el grado de licenciado ese mismo año.

En 1987 obtiene plaza de Farmacéutica Residente en la prueba nacional preselectiva de formación de postgraduados, ejerciéndola en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet, dirigido por la Dra. Mercedes Mendaza. En esa época coincidimos con la Dra Navarro en la organización y realización de unas conferencias para el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza que se extendieron a lo largo del curso 88-89. Recuerdo bien su inteligencia, laboriosidad y autoexigencia, junto con su disponibilidad para todo trabajo extra, todo ello en una línea de modestia mezclada con timidez no exentas de seguridad en la defensa de sus convicciones, cualidades que ha mantenido en toda su actividad a lo largo de todos estos años.

A la conclusión de su periodo de formación para obtener el Título de Especialista en Farmacia Hospitalaria, accedió a la plaza de Farmacéutico Adjunto en el Servicio de Farmacia del Hospital de Alcañiz, periodo que le permitió abarcar todos los aspectos de la especialidad y que desempeñó desde el 2 de abril de 1990 y el 28 de febrero de 1991. Seguidamente se incorporó como Farmacéutica Adjunta en el Servicio de Farmacia del Hospital Miguel Servet, en donde continúa desarrollando su actividad en el presente.

Obtiene el Grado de Doctor en Farmacia por la Universidad de Navarra con la calificación “apto cum laude” en 1992 con la tesis doctoral “Estudio del efecto de la eritromicina sobre el transporte de nutrientes y la actividad enzimática digestiva en yeyuno de conejo”, teniendo como directoras de la tesis a la Dra. Ana Isabel Alcalde,

Ilustrísima compañera en esta Academia de Farmacia, y la Dra. María Pilar Arruebo, actualmente catedráticas de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza. Esta tesis abrió una época de colaboración en la realización de tesis doctorales entre el Servicio de Farmacia del Hospital Miguel Servet y la Facultad de Veterinaria, concretamente con el Departamento de Farmacología y Fisiología.

En el año de su reincorporación al Hospital Miguel Servet se pone en marcha el quinto programa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre la selección y revisión de medicamentos (PROSEREME V). En dicho programa se establecía que determinados medicamentos sólo fueran dispensados desde los servicios de farmacia de los hospitales, independientemente de que el paciente estuviera o no ingresado en el hospital. Era diciembre de 1991, por tanto en este año se cumplen 20 años de su promulgación. Quedaba constituida y legalizada en los servicios de farmacia de los hospitales una nueva actividad, la dispensación a los pacientes no hospitalizados. Este hecho marcó el desarrollo profesional de la recipiendaria, pues se incorporó como responsable de la dispensación a pacientes externos desde su inicio. Quizás sea el campo de la Farmacia de Hospital donde la interacción con el paciente sea de mayor intensidad e importancia, compartiendo aspectos con la Oficina de Farmacia. Pero la gravedad de las patologías de los pacientes hacían necesaria la adopción de nuevas estrategias de intervención, más desarrolladas, dirigidas a: mejorar la adherencia, informar y contrarrestar posibles efectos adversos, evitar interacciones medicamentosas. Desarrollar de forma íntegra la Atención farmacéutica al paciente externo.

Esta será su faceta curricular y profesional prioritaria, aunque su actividad se extiende a todos los aspectos de la Farmacia de Hospital. Destacaremos resumidamente, por no alargar esta presentación, título de Master Internacional por la Universidad de Granada sobre Seguimiento Farmacoterapéutico al paciente VIH/Sida, 45 artículos en revistas (11 de los cuales en revistas internacionales). 55 comunicaciones a Congresos (17 internacionales). Investigadora colaboradora en 4 proyectos competitivos. Coautora de capítulos en varios libros. Desde el punto de vista docente ha impartido distintos cursos,

conferencias y seminarios y dentro de sus funciones en el Servicio de Farmacia del Hospital Miguel Servet realiza actividades de docencia pregrado y postgrado.

La conferencia que va a desarrollar versa sobre el “Tratamiento de la Infección por VIH. Atención Farmacéutica”. Estos días se está recordando en los medios de comunicación el trigésimo aniversario de la aparición de los primeros casos de lo que posteriormente se denominó Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

El Morbidity and Mortality Weekly Report en su Informe del 5 de junio de 1981 recoge el fallecimiento en Los Angeles, de 5 hombres, homosexuales, que cursaron con episodios de neumonía por *Pneumocystis carinii*. Un mes más tarde en el cuatro de julio de 1981, el Morbidity and Mortality Weekly Report mostraba 26 casos, hombres, de nuevo curiosamente todos homosexuales, previamente aparentemente sanos, en los que además de neumonía por *Pneumocystis carinii*, aparecían otras infecciones por gérmenes oportunistas y una forma inusual de cáncer llamado sarcoma de Kaposi. Fue el comienzo. La continuación de la historia la conocemos todos a grandes rasgos, pero los farmacéuticos de hospital destinados en las unidades de pacientes externos la conocen de primera mano y han participado directamente en uno de los capítulos más complejo y exitoso de la sanidad contemporánea. Aunque todavía queda mucho camino por andar.

Dra. Herminia Navarro, Herminia, es un honor y una satisfacción para mí poder anticiparme y desearte mis más sinceras felicitaciones y mostrar en nombre de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” un sentimiento de orgullo por tu incorporación. Bienvenida.

A mis padres

Discurso de recepción Académica

Dra. D.^a Herminia Navarro Aznárez

Farmacéutica adjunta
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza
hnavarro@salud.aragon.es

PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo señor Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” y Rector Magnífico.

Ilustrísimos señoras y señores Académicos.

Queridos familiares y amigos.

Señoras y Señores.

Es para mí un grandísimo honor poder optar a ser recibida como Académica en esta Ilustre Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. Debo agradecer al Presidente, a los miembros fundadores de la Academia y a los académicos que la constituyen, que hayan considerado mi trayectoria académica merecedora de esta distinción. Deseo manifestar que supone para mí una enorme satisfacción personal formar parte de ella, al mismo tiempo que reconozco la gran responsabilidad que representa. Particularmente deseo agradecer al Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés haber aceptado realizar la contestación a mi discurso de ingreso.

En este momento tan emotivo de mi vida profesional, quiero expresar mi profunda gratitud a todas aquellas personas e instituciones que, a lo largo de mi trayectoria, han contribuido a que hoy pueda dirigirme a ustedes.

Mi trayectoria profesional se inició como Farmacéutico Interno Residente en el Servicio de Farmacia del Hospital Miguel Servet, donde tras 23 años sigo realizando mi labor. Deseo manifestar mi enorme gratitud a todos los que han sido mis compañeros de la

Farmacia Hospitalaria, algunos todavía hoy trabajando en el Hospital Miguel Servet, y otros muchos distribuidos por toda la geografía nacional; para no hacer la lista interminable sólo nombrar a María Dolores Solano y a Arancha Alcáceras amigas y compañeras, pero mi agradecimiento es para todos, por su ayuda y apoyo en los momentos difíciles. A los residentes, fuente interminable de aire nuevo, de impulso constante a la superación y a la actualización permanente. Ellos me ayudan año a año, día a día y me impulsan a mejorar en mi trabajo diario. No puedo dejar de nombrar a dos personas que han forjado mi vida profesional; Mercedes Mendaza, que fue jefa del servicio de farmacia del Hospital Miguel Servet durante 39 años, y con la que coincidí casi 20 años, ella me transmitió el amor a la farmacia hospitalaria y me motivó constantemente en mi desarrollo profesional y a Reyes Abad, jefa actual del servicio de farmacia, de la que quiero destacar su profesionalidad y su actitud de sacrificio por el trabajo y con la comparto el entusiasmo para impulsar este proyecto que es nuestra profesión. A Pablo Palomo agradecerle su asesoramiento en la lectura crítica del borrador de esta exposición.

También agradecer a los miembros de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Miguel Servet, en particular a la Dra. Piedad Arazo su apoyo y motivación para participar en la atención al paciente VIH, tema objeto de esta disertación.

Coincidiendo con mis primeros años en la farmacia hospitalaria, desarrollé la tesis doctoral en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza, deseo manifestar mi agradecimiento a mis directoras, la Dra. Ana Isabel Alcalde y la Dra. Pilar Arruebo. A Anabel Alcalde le agradezco que me acogiera y facilitara compaginar mi trabajo con el desarrollo de mi tesis doctoral, le agradezco su dedicación y sus enseñanzas en el ámbito científico; a Pilar Arruebo su generosidad, rigurosidad y apoyo constante. Al resto del departamento de Fisiología, a las profesoras Divina Murillo y María Jesús Rodríguez y a los que entonces estaban realizando su tesis; Víctor, José, Miguel Ángel y Carmen, les agradezco el ambiente de trabajo propicio para el desarrollo de la investigación, además de su compañerismo y amistad.

Quiero agradecer al personal de farmacia del área de pacientes externos: Merche, Esther y Amparo, por su apoyo constante y el buen ambiente del día a día.

No puedo olvidar a mis amigos, parte muy importante en mi vida, que me acompañan tanto en los buenos como en los malos momentos, especialmente a: Mati, Mariví, Beatriz y Pilar.

La última mención deseo dedicársela a mi familia, a mis padres, hermanos y sobrinos. A mis padres que siempre me han apoyado en todo, y que con su esfuerzo, dedicación y comprensión han hecho posible que sea quien soy tanto personal como profesionalmente.

A continuación pasaré a exponer el tema que lleva por título:

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH. ATENCIÓN FARMACÉUTICA

*Tratamiento de la
infección por VIH.
Atención farmacéutica*

A. ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL ÁREA DE PACIENTES EXTERNOS

La Ley 29/2006, de 27 de julio, de garantías y uso racional del medicamentos y productos sanitarios recogiendo lo señalado en la Ley General de Sanidad (14/1986, de 25 de abril), establece en el Capítulo III, Art 82.2 que entre las funciones de los servicios de farmacia hospitalarios se encuentran “garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia, preparación de fórmulas magistrales o preparados oficinales y dispensación de los medicamentos precisos para las actividades intrahospitalarias y de aquellos otros, para tratamientos extrahospitalarios, que requieran una particular vigilancia, supervisión y control”.

El paso decisivo para la dispensación a pacientes ambulatorios por parte de los servicios de farmacia fue la entrada en vigor de la quinta edición del programa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) sobre la selección y revisión de medicamentos (PROSEREME V) [1], cuya finalidad fue retirar una serie de medicamentos del mercado farmacéutico español, revisar la composición de un conjunto de especialidades que según el Ministerio de Sanidad no reunían condiciones suficientes de eficacia y seguridad y reclasificar las especialidades en tres grupos: uso hospitalario (H), diagnóstico hospitalario (DH) y aquellas que pasan a ser dispensadas simplemente con receta oficial.

De las especialidades de uso hospitalario indica el mencionado programa que deben ser prescritas por un médico adscrito a los ser-

vicios de un hospital y ser dispensadas por los servicios de farmacia de los hospitales, no sólo a enfermos hospitalizados, sino también a enfermos ambulatorios, asumiendo junto con la dispensación, su control.

A partir de esta normativa, que establece que determinados medicamentos sólo puedan ser dispensados desde los servicios de farmacia, independientemente de que el paciente esté ingresado o no; en diciembre de 1991 queda constituida en los servicios de farmacia de nuestros hospitales una nueva actividad, la dispensación a los pacientes no hospitalizados.

Tanto la DGFPS como las Comunidades Autónomas han ido dictando una serie de disposiciones en relación con la dispensación de determinados medicamentos a través de los servicios de farmacia hospitalaria por la necesidad de controles especiales y trámites específicos para su solicitud.

Dentro de la tendencia general de los sistemas sanitarios a potenciar la asistencia a los pacientes a nivel ambulatorio, la atención farmacéutica a pacientes externos se consolida en los servicios de farmacia de nuestros hospitales como un proceso asistencial que tiene cada vez más relevancia, tanto por el número de pacientes atendidos como por su elevado consumo de recursos.

El objetivo fundamental de estas unidades es proporcionar una atención farmacéutica integral a los pacientes de su ámbito de influencia, entendiendo la atención farmacéutica como un proceso cooperativo para la provisión responsable de farmacoterapia, con el propósito de conseguir resultados óptimos que mejoren la calidad de vida del paciente considerado individualmente. Para ello, a estas unidades se les asigna un importante número de funciones y actividades que se engloban en diferentes procesos asistenciales. Entre ellos destaca por su trascendencia el seguimiento farmacoterapéutico individualizado del paciente (detección, resolución, registro y prevención de problemas relacionados con el medicamento (PRMs)).

Para conseguir un resultado farmacoterapéutico óptimo en el paciente externo es especialmente relevante el control de reacciones

adversas, de interacciones medicamentosas, del grado de cumplimiento farmacoterapéutico y también proporcionar información verbal y/o escrita veraz y adaptada a las características del paciente.

Los medicamentos que son objeto de dispensación en la unidad de pacientes externos incluyen: medicamentos de uso hospitalario, medicamentos requeridos por los pacientes hemofílicos-VIH+ y por los de fibrosis quística, hormona del crecimiento, medicamentos extranjeros, medicamentos utilizados fuera de las indicaciones aprobadas en ficha técnica, medicamentos para uso compasivo, antineoplásicos orales y productos nutricionales para pacientes con trastornos metabólicos.

Entre las patologías implicadas cabe destacar: infección por VIH/sida, artritis reumatoide, espondiloartropatías, psoriasis, enfermedad de Crohn, hipertensión pulmonar, fibrosis quística, esclerosis múltiple, distintos procesos neoplásicos, esclerosis lateral amiotrófica, fenilcetonuria, hemofilia, hepatitis C y hepatitis B.

En el año 2010, la unidad de pacientes externos del Hospital Miguel Servet, atendió a 5.078 pacientes distintos, con un número total de visitas de 30.062, suponiendo el consumo de farmacia de esta área casi el 50% del gasto global en medicamentos del hospital en dicho año.

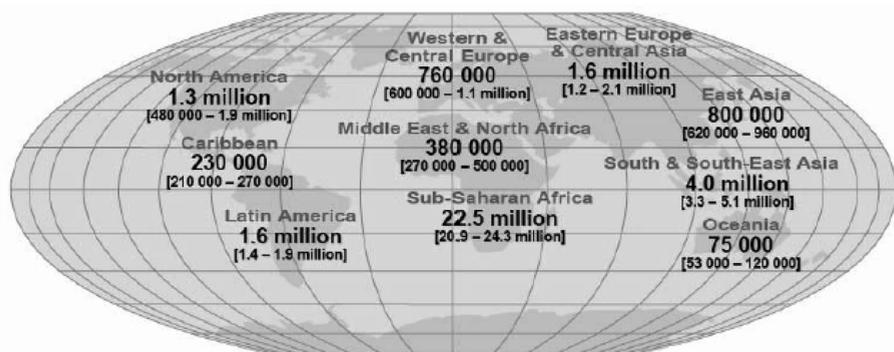
Los pacientes VIH+ representan uno de los grupos más importantes en la atención de la unidad. El número de pacientes 1.067 (30% del total) y la dedicación que se realiza hacia este colectivo son el motivo que hace que esta exposición se concrete en este grupo.

En primer lugar se comentarán aspectos referentes a la epidemiología, la virología y la inmunopatología de la infección por VIH/sida y se hará un resumen de los aspectos más importantes del tratamiento antirretroviral siguiendo la actualización de 2011 del documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [2]. Para finalizar se especificará el papel del farmacéutico de hospital para conseguir una atención farmacéutica adecuada en el paciente VIH+.

B. INFECCIÓN VIH/SIDA

1. Epidemiología

ONUSIDA, Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida, es el organismo internacional encargado de estudiar la epidemiología del VIH y el sida a nivel mundial, y de vigilar y proponer las estrategias globales de prevención y cuidados relacionados. Según sus datos, en 2008 había cerca de 34,4 millones de personas con VIH en el mundo, de los cuales alrededor de la mitad eran mujeres, y unos dos millones eran menores de 15 años, África Subsahariana es el subcontinente más afectado reuniendo el 67% del total mundial. Se estima que ese año se produjeron unos 2,7 millones de nuevas infecciones y cerca de dos millones de personas murieron a causa del sida [3]. La prevalencia global de VIH permanece estable desde el año 2000, mientras que el sida continúa siendo una de las



Fuente: Tomado de UNAIDS. Disponible en <http://www.unaids.org>.

principales causas de muerte a nivel mundial y la primera causa de muerte en África.

Las estimaciones de la epidemia en Europa provienen del Centro Europeo para prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) [4]. En 2008 se diagnosticaron algo más de 25.000 casos de VIH en los países de la Unión Europea, de los cuales el 30% eran mujeres, y el 13% personas entre 15 y 24 años. Las categorías de transmisión son diferentes a las de otros continentes, el 29% se debieron a relaciones heterosexuales, 40% homosexuales entre varones, un 6% a uso de drogas inyectables y en el 24% se desconoce el mecanismo de transmisión.

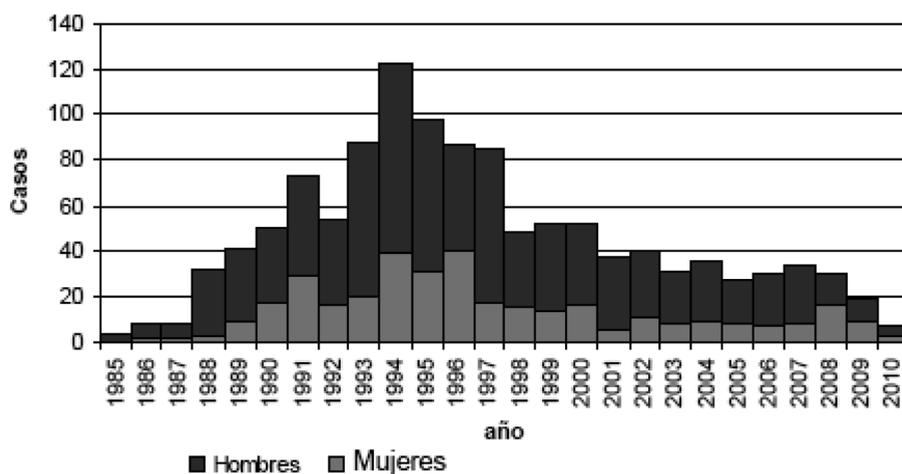
Durante el 2008 se diagnosticaron algo más de 5.200 casos de sida en la Unión Europea, lo que representa aproximadamente la mitad de los casos que se diagnosticaban en el año 2000. Esta disminución se debe a que la disponibilidad de los tratamientos de gran actividad (TARGA) evita que las personas con infección lleguen a etapas tardías de la misma y previene el desarrollo del sida en ellas.

En España, las estadísticas nacionales provienen del Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencias e Innovación) [5] y del Plan Nacional sobre el sida (Ministerio de Sanidad y Política Social) [6]. A partir de la información de diversas fuentes se puede estimar que en España viven entre 120.000 y 150.000 personas con infección por VIH, de las cuales alrededor de la tercera parte desconocerían su infección. Respecto a casos de sida en España, se han notificado unos 79.000 casos desde el inicio de la epidemia, observándose una tendencia claramente descendente en la incidencia anual desde la mitad de la década de los años 90, aunque continúa siendo uno de los países de Europa Occidental con la tasa de casos más elevada. La razón entre hombre/mujer se ha mantenido en torno a tres.

En España se producen alrededor de 3.000 casos nuevos de infección al año y alrededor de 1.300 casos de sida y 1.300 muertes por causas relacionadas con la infección y/o el sida. Actualmente, la mayoría de los casos de infección se deben a transmisión sexual, tanto homosexual como heterosexual, y cerca de la tercera parte se

diagnostican con niveles de CD4 inferior a 200 células, lo que implica un mayor riesgo de sida y de muerte a corto plazo.

Respecto a Aragón, según los datos del Servicio de Vigilancia en Salud Pública (Dirección General de Salud Pública), desde el año 1985 hasta el 30 de junio de 2010 se han notificado 1.548 casos de sida en Aragón. La incidencia anual de casos de sida aumentó en Aragón hasta mediados de los 90. El nivel máximo de incidencia se produjo en 1994 debido al repunte que supuso la ampliación de la definición de caso de sida con la inclusión de la tuberculosis pulmonar. A partir de 1996 se produjo un cambio llamativo en la tendencia, iniciándose un descenso que a fecha actual aún continúa. No obstante la caída más pronunciada se produjo entre 1996 y 1997, coincidiendo con la extensión de las terapias antirretrovirales. El 77,1% de los casos incluidos en el registro son varones con una razón hombre/mujer de 3,4.

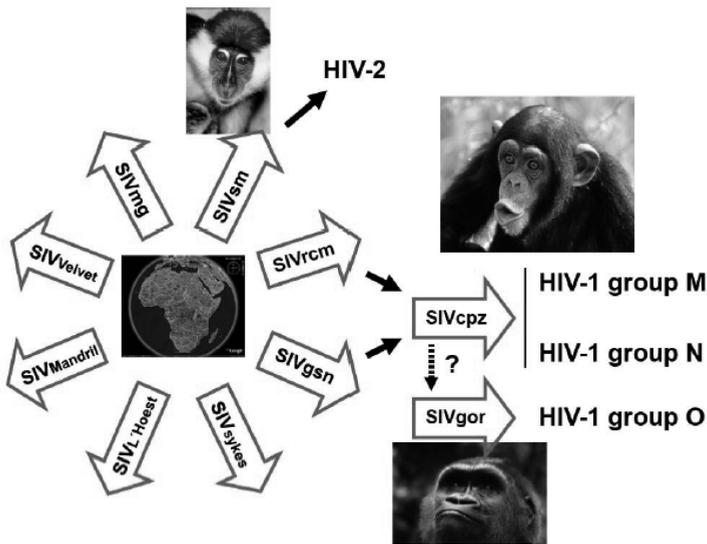


Servicio de Vigilancia en Salud Pública. Disponible:
<http://www.saludpublicaaragon.es>

2. ASPECTOS VIROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA

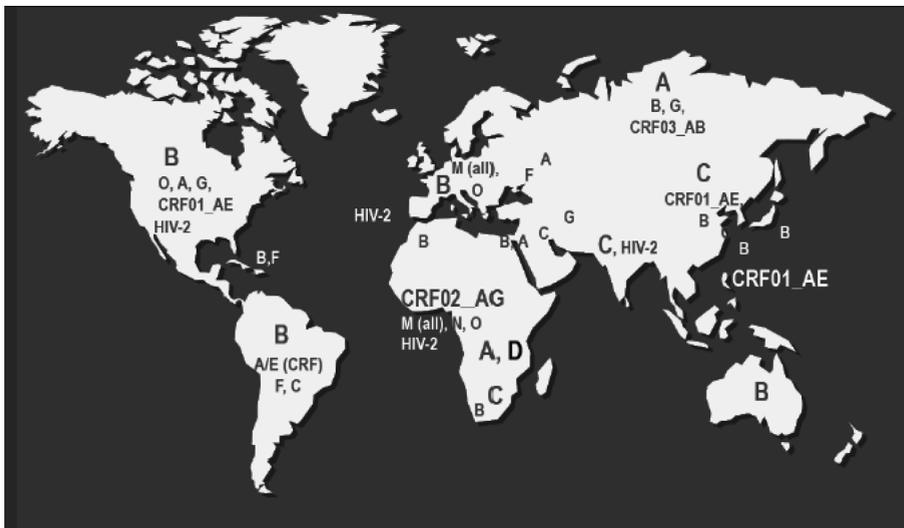
El VIH pertenece a la familia de los lentivirus y se clasifica en dos tipos: el VIH-1 y el VIH-2. Ambos provienen de diferentes saltos interespecie de virus que infectan de manera natural a poblaciones de simios en África.

El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de sida, mientras que el VIH-2, aunque también puede producir sida, se considera menos patogénico y menos transmisible. El VIH-2 se encuentra confinado principalmente a zonas del África occidental, aunque se han detectado algunos casos en Europa y EE.UU.



Las cepas del VIH-1 se han clasificado en tres grandes grupos según su homología genética. Éstos son el grupo M (main o principal), el grupo O (outlier) y el grupo N (no M, no O). El grupo M se ha dividido en 9 subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K) y en cepas recombinantes entre ellos, denominadas CRFs (formas recombinantes circulantes). Las CRFs se forman por recombinación de fragmentos genómicos de distintos subtipos.

Actualmente se han descrito más de 30 CRFs y su número se incrementa constantemente.



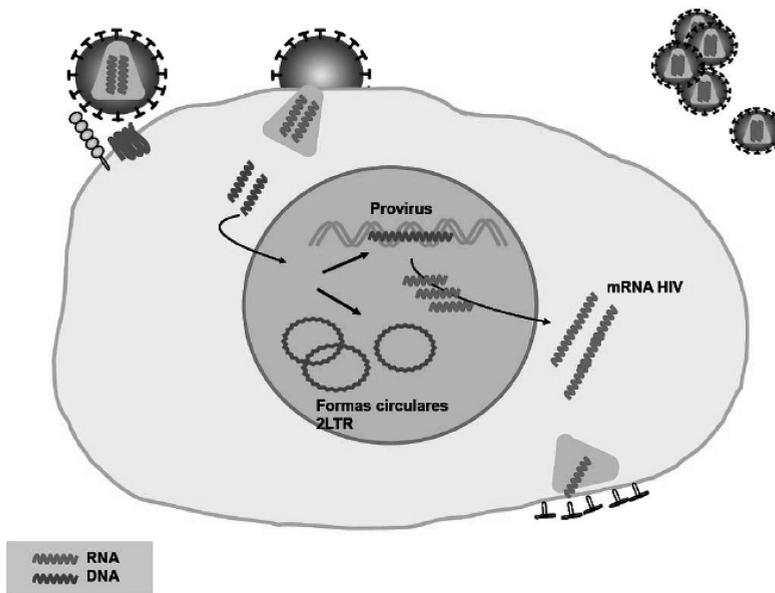
Aunque el VIH-1 está diseminado por todo el mundo existe una distribución geográfica muy marcada en la distribución de los diferentes subtipos. El subtipo C es actualmente el que infecta a un mayor número de individuos, sin embargo es el B el dominante en Europa, EE.UU, Australia y Japón. Esta diversidad supone entre otros un importante obstáculo para la producción de una vacuna universal [7].

2.1. Ciclo Biológico del VIH-1

Desde la descripción de los primeros casos de sida en EE.UU., y muy rápidamente en Europa y resto del mundo, fue muy llamativa la intensa depleción de linfocitos T CD4+ que presentaban los pacientes. Esta es precisamente la célula diana clave del virus ya que expresa en su superficie las dos moléculas que el virus necesita utilizar como receptores: la propia molécula CD4 y un receptor de quimiocinas, generalmente CCR5 en las primeras fases de la infección. En algunos pacientes el virus puede utilizar un receptor alternativo CXCR4 en fases avanzadas de su evolución, en lo que se conoce como cambio

de tropismo. La molécula gp120 de la envoltura viral interacciona con el receptor celular CD4 y experimenta un cambio conformacional que permite al virus una segunda interacción con el receptor de quimiocinas CCR5 o CXCR4. Este doble reconocimiento de receptores induce la exposición de la zona fusogénica amino-terminal de gp41, el otro componente de la envoltura que permite la fusión de las membranas viral y celular.

Ciclo infeccioso del VIH



Una vez dentro de la célula el genoma del virus se retrotranscribe y viaja hacia el núcleo como parte de un complejo preintegración que agrupa las proteínas responsables del tráfico celular y la integración. A partir del estado de integración el VIH puede seguir un comportamiento variable: permanecer latente, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada.

El linfocito T CD4+ es la principal célula diana de la infección por VIH aunque otras poblaciones celulares como macrófagos y cé-

lulas dendríticas pueden también infectarse ya que coexpresan los receptores necesarios. El linfocito T CD4+ infectado se destruye en 24 horas al completar el virus un ciclo infeccioso, sin embargo unas pocas células infectadas no son destruidas y pueden revertir al estado quiescente después de la infección albergando al virus latente durante periodos muy prolongados, en lo que se conoce como reservorio. Este reservorio de células latentemente infectadas tiene una vida media de más de 4 años y es el obstáculo principal para la erradicación del virus. La infección por VIH es intrínsecamente incurable con antiretrovirales, porque aunque sea posible frenar completamente la replicación del virus durante largos periodos, al suspender el tratamiento se reinicia la replicación a expensas de este reservorio [7].

2.2. Variabilidad en el VIH-1

Una de las características de la replicación de los retrovirus y en particular del VIH-1 es su gran capacidad de variabilidad. El proceso de retrotranscripción tiene una relativa alta tasa de error (1 de cada 10^4 nucleótidos) a lo que se añade la facilidad para la recombinación de fragmentos genómicos si varias partículas infectan la misma célula. Este fenómeno ocurre constantemente y es una de las mayores dificultades con las que se enfrenta nuestro sistema inmunológico y el diseño de estrategias antivirales como vacunas o fármacos [7].

3. INMUNOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN Y DESARROLLO DE SIDA

3.1. Cinética de respuesta inmunitaria en los distintos estadios de la infección

Tras el contacto con el VIH se produce un periodo ventana de 4-12 semanas que corresponde a la fase de primoinfección y durante el cual no es posible detectar la presencia de anticuerpos ni una respuesta celular específica frente al VIH a pesar de existir niveles de viremia muy elevados.

Es en esta fase cuando se produce la destrucción masiva de linfocitos CD4 que es especialmente intensa en el sistema GALT asociado a mucosas. Al final de este periodo ventana es posible detectar anticuerpos específicos y actividad citotóxica frente al VIH. En paralelo con la generación de una respuesta inmune específica se produce una caída en los niveles de carga viral. Este control de la viremia es el resultado del equilibrio entre dos factores: la virulencia de las cepas infectantes y la intensidad y calidad de la respuesta antiviral generada por el hospedador. El resultado de estos dos factores se refleja en la carga viral basal del paciente tras la primoinfección que supone un dato de enorme valor pronóstico en la evolución de la infección, ya que indica el equilibrio alcanzado en un sujeto determinado entre el virus y su sistema inmune. En cualquier caso, esta respuesta antiviral es incapaz de erradicar el virus del organismo y se limita a contener la replicación viral [8].

En la fase crónica de la enfermedad se mantienen durante años respuestas celulares y humorales intensas frente al VIH. Esta falta

de atenuación de la respuesta inmune refleja por una parte la intensidad y cronicidad de la replicación viral que sigue estimulando persistentemente el sistema inmunológico, y por otra la capacidad del sistema inmune para controlar durante largos periodos la replicación masiva que se produce a lo largo de toda la enfermedad.

Por último, en los estadios finales de la enfermedad, que se caracteriza clínicamente por la aparición de infecciones oportunistas, inmunológicamente por la caída del número de linfocitos CD4 y virológicamente por la elevación de la carga viral, se observa un deterioro de la respuesta humoral y celular frente al VIH: disminuyen los niveles de anticuerpos frente a las proteínas virales, decrece la tasa de anticuerpos neutralizantes, la actividad citotóxica y el número de linfocitos CD8, y se observa un deterioro en la actividad ADCC (*Antibody dependent cell cytotoxicity*) y NK (*Natural Killer*). Probablemente este deterioro refleja la destrucción masiva del sistema inmune por una replicación viral acelerada [9]. No hay que olvidar que el sistema inmunológico se activa de forma coordinada entre sus distintos compartimentos y que en la generación de la respuesta inmune específica los linfocitos CD4 ocupan un lugar central.

En los últimos años se han producido avances de gran importancia en la comprensión de la inmunopatología de la infección por el VIH. Puede afirmarse que la inmunología del sida se desarrolla sobre bases científicas sólidas que han sido posible gracias a varios hitos: la caracterización de los correceptores del VIH, el estudio de la reconstitución inmunitaria tras tratamiento antirretroviral, la caracterización de los mecanismos efectores celulares y humorales de respuesta frente al VIH, la estructura y mecanismo de acción de los anticuerpos neutralizantes, la identificación de los mecanismos de escape a la respuesta inmune, el estudio de los mecanismos celulares y moleculares de la latencia y reactivación viral, y la descripción de los mecanismos de destrucción y bloqueo de la homeostasia linfocitaria originados por el VIH. Sin embargo, persisten dos grandes desafíos: la imposibilidad de erradicar la infección [10,11] y la ausencia de vacunas preventivas o terapéuticas frente al VIH [12,13]. En cierta forma, el conocimiento adquirido en la inmunopatogenia

del sida ha proporcionado una visión relativamente completa, pero no ha permitido erradicar la infección.

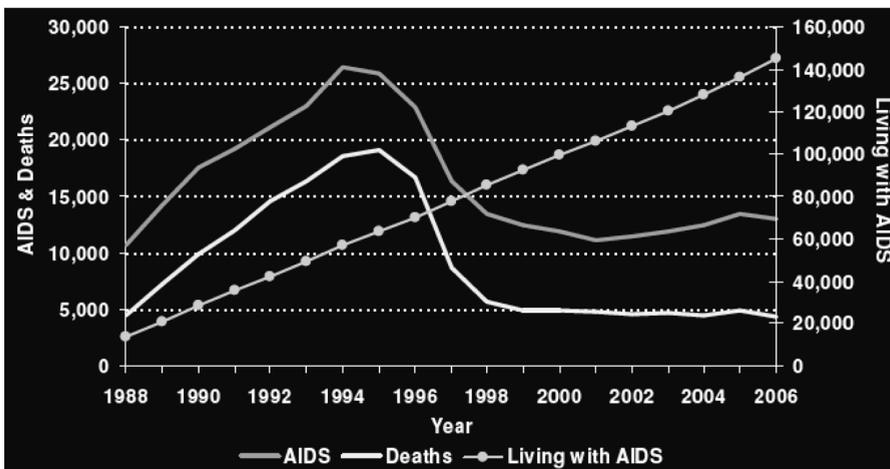
En cuanto a la posibilidad de obtener una vacuna preventiva, el conocimiento preciso del ciclo biológico y de los mecanismos de escape del VIH a la vigilancia inmune nos sitúan frente a un problema nuevo que jamás ha sido abordado en el desarrollo de vacunas: la prevención de una infección viral crónica de rápida instauración, que combina la latencia en los reservorios con la variabilidad de los virus ARN y que tiene como particularidad una proteína de la envuelta cuya estructura plantea dificultades extraordinarias para conseguir su neutralización.

El desarrollo de nuevas estrategias vacunales, junto con la caracterización de los mecanismos de la respuesta inmunitaria eficaces en el control de la replicación del VIH y un abordaje sistemático de la investigación en vacunas, permitirá responder en los próximos años la pregunta clave de si es posible o no una vacuna preventiva frente al VIH [12].

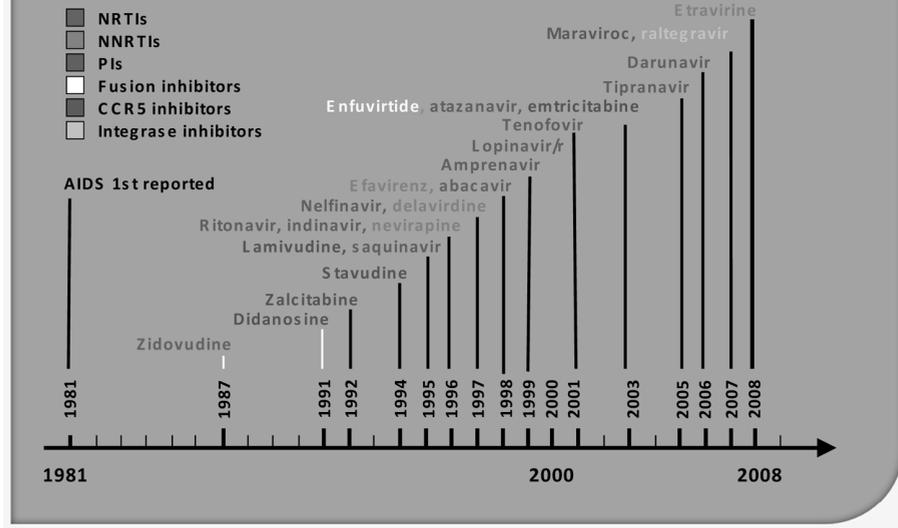
4. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha disminuido de forma marcada la morbi-mortalidad asociada a la infección por VIH. En los últimos 20 años ha pasado de ser una enfermedad mortal a una enfermedad crónica y los pacientes con infección por VIH a tener una supervivencia similar a la de las personas no infectadas.

EUROHIV. *HIV/AIDS Surveillance in Europe*. End-year report 2006, disponible en: http://www.eurohiv.org/reports/index_reports_eng.htm



Fármacos antirretrovirales



En la actualidad existen 23 fármacos antirretrovirales (FAR) comercializados (tabla 1), pertenecientes a seis familias (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos AN, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos NN, inhibidores de la proteasa IP, inhibidores de la integrasa IInt, inhibidores de la fusión e inhibidores del correceptor CCR5) con los que es posible conformar múltiples regímenes de TAR con capacidad para suprimir la replicación del VIH.

Tabla 1. Fármacos antirretrovirales.

AN	NN	IP IP/r*	inhibidores de la integrasa	Inhibidores de la fusión	Inhibidores del correceptor CCR5
Zidovudina AZT	Nevirapina NVP	Saquinavir SQV	Raltegravir RAL	Enfuvirtide ENF	Maraviroc MVC
Didanosina ddI	Efavirenz EFV	Indinavir IDV			
Zalcitabina ddC	Etravirina ETR	Ritonavir RTV			
Estavudina d4T		Nelfinavir NFV			
Lamivudina 3TC		Fosamprenavir FPV			
Emtricitabina FTC		Lopinavir LPV			
Abacavir ABC		Atazanavir ATV			
Tenofovir TDF		Tipranavir TPV			
		Darunavir DRV			

AN inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos.

NN inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

IP inhibidores de la proteasa.

*IP/r inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir.

Para tratar correctamente a los pacientes es preciso conocer bien los fármacos antirretrovirales, saber cómo utilizarlos y combinarlos para obtener los máximos beneficios con la menor toxicidad posible y acoplarlos a las características y las necesidades de los pacientes.

Desde 1995 el Plan Nacional Sobre el Sida (PNS) y su Consejo Asesor Clínico editan “Recomendaciones de tratamiento antirretroviral en el adulto” [14], organismo que junto al Grupo de Estudio de Sida (Gesida) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) actualizan estas recomendaciones con periodicidad anual, publicándolas en la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* o en sus respectivas páginas web [2].

Otras instituciones y sociedades científicas elaboran y actualizan sus propias recomendaciones sobre el empleo de los fármacos antirretrovirales (FAR) [15, 16].

En el desarrollo de este apartado se han considerado las recomendaciones de Gesida, siguiendo la última actualización, las cuales se resumen a continuación, mostrando los aspectos más relevantes reflejados en las mismas [2].

4.1. Principios generales del tratamiento antirretroviral. Guía Gesida

1. El TAR se basa en combinaciones de al menos tres fármacos lo que retrasa la progresión clínica (morbilidad e ingresos hospitalarios), reduce los costes y aumenta la supervivencia [17, 18].

2. La adherencia al TAR desempeña un papel primordial en el grado y duración de la respuesta antiviral [19].

3. La situación clínica, la cifra de linfocitos CD4 y la carga viral plasmática (CVP) son los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas y monitorizar la efectividad del TAR. Los linfocitos CD4 y la CVP son los parámetros imprescindibles para la toma de decisiones. [20, 21].

4. El objetivo del tratamiento es reducir la CVP por debajo de los límites de detección (<50 copias/mL) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible.

5. La aparición de resistencias es un fenómeno inevitable cuando el VIH se expone a la presión selectiva de los fármacos y continúa su replicación. La detección de resistencias por métodos genotípicos es muy útil en el fracaso virológico.

6. Con las pautas actuales de TAR es posible la restauración del sistema inmune cuantitativa y cualitativamente independientemente de la inmunodepresión de partida [22, 23]. La recuperación es lenta y constante mientras el TAR sea efectivo y es más difícil a partir de un determinado grado de deterioro y en la edad avanzada.

7. Disponemos de 23 FAR comercializados que pertenecen a seis familias lo que posibilita estrategias terapéuticas individualizadas.

8. La toxicidad de los FAR a medio y largo plazo es un factor limitante que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas manteniendo la potencia antiviral [24].

9. Hay diversas pautas de TAR que son similares en cuanto a potencia antirretroviral. La elección dependerá de los efectos secundarios, adherencia, tratamientos previos, resistencias cruzadas, interacciones farmacológicas, disponibilidad y coste, así como las preferencias del médico o paciente.

10. La recomendación de iniciar el TAR sólo cuando los CD4 llegaran a un dintel determinado se debe fundamentalmente al temor a los efectos secundarios, a las dificultades de adherencia y el riesgo de desarrollo de resistencias [25]. También ha influido en esta actitud la imposibilidad de erradicar el VIH [26, 27] y de restaurar la respuesta inmunespecífica frente al mismo [28, 29]. Sin embargo, la mejoría gradual de las pautas de inicio en cuanto a tolerancia y simplicidad, la evidencia de un efecto negativo directo del VIH *per se*, así como el incremento de opciones de rescate tras un fracaso virológico ha reabierto el debate sobre este tema y algunos expertos abogan por recomendaciones menos restrictivas para iniciar el tratamiento.

11. La complejidad creciente del TAR implica que el cuidado de los pacientes debe efectuarse por personal especializado que tenga los conocimientos y los medios adecuados [30].

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

4.2. Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral

4.2.1. Linfocitos CD4

El número de linfocitos CD4 es el marcador principal de riesgo de progresión clínica de la infección VIH y de la necesidad de TAR. Un objetivo del TAR es la restauración inmunológica [31, 32].

El aumento de la cifra de CD4 es lento pero constante en el tiempo. No hay datos que definan cuál es la respuesta inmunológica adecuada. Se admite, según estudios de cinética celular, que durante el primer año debería existir un aumento mínimo de 50- 100 CD4/ μ l [33].

En los pacientes asintomáticos deben medirse los linfocitos CD4 cada 3-6 meses y ante un hallazgo que oriente a tomar una decisión terapéutica, debe repetirse en 3-4 semanas [34, 35]. Se aconseja la repetición del recuento de linfocitos CD4 antes de tomar la decisión de iniciar el TAR.

4.2.2. *Carga viral plasmática del VIH*

El objetivo del TAR es suprimir la replicación viral de modo rápido y duradero.

El objetivo de supresión CVP es llegar a una cifra inferior a 50 copias/mL, cifra con la que se ha comprobado que no se seleccionan mutaciones [36, 37] y la duración de la respuesta virológica es mucho mayor [38]. En los pacientes con CVP controlada se ha observado ocasionalmente brotes transitorios de viremia de bajo nivel (*blips*) [39].

Se debe conocer la CVP ya que es un criterio secundario para el inicio del TAR, complementario al número de CD4 y se debe controlar la eficacia del TAR mediante la CVP, parámetro principal para evaluar la misma, definir su fracaso y para tomar decisiones de cambio.

Los criterios de respuesta y fracaso virológicos son:

- **Respuesta virológica:** descenso de la CVP >1 log a las 4 semanas de TAR y CVP <50 copias/mL a las 16-24 semanas.
- **Fracaso virológico:** se considera fracaso virológico cuando la CVP es detectable a las 24 semanas de TAR o si tras alcanzar una CVP indetectable (<50 copias/mL), ésta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas [40].

4.2.3. Niveles plasmáticos de fármacos

Las concentraciones plasmáticas de algunos FAR se correlacionan con su eficacia o toxicidad por lo que se ha sugerido que la determinación de los niveles plasmáticos podría ser útil para optimizar su uso [41].

Existen determinadas situaciones clínicas o factores que pueden inducir variaciones importantes en los niveles plasmáticos de los FAR lo que justificaría su determinación tales como: sexo, edad, peso y superficie corporal, los niveles de alfa1- glucoproteína y variaciones en las isoformas del citocromo P450, las interacciones medicamentosas, el embarazo y la insuficiencia hepática o renal.

La monitorización de los niveles plasmáticos se limita a NN e IP ya que la determinación de la forma activa de los AN (intracelular) presenta una variabilidad inter e intrapaciente tan amplia que dificulta su uso clínico.

En cuanto a toxicidad, se ha demostrado una relación entre niveles plasmáticos y algunos efectos secundarios como alteraciones gastrointestinales, hipertrigliceridemia y parestesias (RTV), alteraciones renales (IDV), hepatotoxicidad (NVP), colesterol total y triglicéridos (LPV/r) [42-46]. Igualmente hay datos que sugieren que los pacientes que alcanzan concentraciones más elevadas de EFV tienen mayor riesgo de síntomas neuropsiquiátricos [47, 48].

Las limitaciones del uso rutinario de niveles plasmáticos en la clínica diaria son múltiples, ya que por una parte no existen estudios prospectivos que demuestren su utilidad en mejorar la eficacia y por otra, está la ausencia de rangos terapéuticos asociados a respuesta terapéutica o la posibilidad de reducir reacciones adversas. Otra limitación es la no disponibilidad de la técnica en la mayoría de los laboratorios.

4.2.4. Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales

La tasa de mutación espontánea de los retrovirus se estima en un nucleótido por cada 10^4 ó 10^5 nucleótidos y copia de la cadena

del ARN [49-51]. Por otro lado, la vida media de los linfocitos CD4 infectados que replican activamente es de un día y se estima que la vida media del virus en plasma es de 6 horas [52-55].

La conjunción de esta alta tasa de error de la transcriptasa inversa y de la rápida renovación de la población viral produce un cúmulo de gran cantidad de variantes virales, que reciben el nombre de cuasi especies. El número de variantes genéticas distintas presentes en un momento dado en un individuo infectado se estima entre 5×10^5 y 5×10^{10} .

Las mutaciones que confieren resistencia pueden existir en estas cuasi especies, pero representan una proporción mínima de la población viral hasta que se ve sometida a la presión selectiva del TAR [56]. Así pues, el tratamiento conllevará que las variantes resistentes se conviertan en población dominante al cabo de semanas o meses si no se suprime la replicación viral [57-59].

No todas las mutaciones tienen la misma importancia. Para cada FAR existen unas llamadas “principales”, cuya presencia está estrechamente ligada a la aparición de resistencia y que reducen la eficiencia biológica del virus (*fitness*) y otras “secundarias” que, en menor medida, también contribuyen a la resistencia y que, en general, actúan modificando la capacidad replicativa viral.

Las variantes resistentes pueden detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas [60]. Las genotípicas detectan cambios específicos en los genomas de las enzimas diana de los fármacos (transcriptasa inversa, proteasa, integrasa, envuelta), mientras que las técnicas fenotípicas determinan la respuesta de la población viral mayoritaria a concentraciones crecientes de los distintos fármacos.

Los resultados de estas pruebas se deben interpretar teniendo presente los estudios previos de resistencia, la historia terapéutica y la adherencia.

Está indicado realizar estudio de resistencias en la práctica clínica: en el momento del diagnóstico de la infección por VIH, al inicio del TAR, en mujeres embarazadas, en cada fracaso del TAR y en la profilaxis post-exposición (caso fuente).

4.2.5. Determinación del HLA B*5701

La reacción de hipersensibilidad (RHS) a ABC es un síndrome multiorgánico que se manifiesta con una combinación variable de fiebre, mialgias, síntomas respiratorios y gastrointestinales y un exantema de intensidad creciente, pudiendo ser fatal en caso de continuar con el fármaco o reintroducirlo. Suele aparecer durante las primeras 6 semanas de tratamiento, se presenta en el 5-8% de los pacientes que toman ABC y es la causa más frecuente de su discontinuación [61].

Estudios farmacogenéticos han identificado que la RHS ocurre en las personas portadoras del alelo HLA B*5701. En un ensayo (PREDICT) en el que los pacientes se aleatorizaron a comenzar TAR con ABC o comenzar sólo si el HLA*5701 era negativo, la genotipificación del HLA B*5701 redujo la incidencia de sospecha clínica de RHS (3,4% frente 7,8%) y la inmunológica (0% frente a 2,7%) siendo el valor predictivo negativo de esta prueba del 100% [62].

El ABC no debe utilizarse en personas portadores del alelo HLA B*5701. Si el HLA B*5701 es negativo no se descarta la posibilidad de RHS y debe informarse y controlar estos pacientes respecto a la RHS cuando se inicia tratamiento con ABC.

4.2.6. Determinación del tropismo del VIH

El VIH entra en la célula diana por un mecanismo que incluye el reconocimiento del receptor CD4, seguido de la unión a uno de los correceptores CCR5 o CXCR4 y a continuación se produce la fusión de las membranas con paso del ARN del VIH a la célula invadida. Los inhibidores del CCR5 (MVC) son fármacos que bloquean este receptor impidiendo la entrada del VIH en la célula [63].

Se recomienda la realización de una prueba de tropismo antes de iniciar el tratamiento con un fármaco que bloquee el receptor CCR5 y en los pacientes que hayan fracasado a cualquier línea de tratamiento y vayan a iniciar un tratamiento de rescate.

4.3. Infección aguda por VIH

La primoinfección por el VIH es sintomática en más de la mitad de los casos, pero puede pasar desapercibida ya que sus síntomas son los de una virosis común [64-68]. Los síntomas y signos más comunes son fiebre, adenopatías, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias [69].

En la actualidad el inicio del TAR durante la infección aguda o reciente es controvertido [70, 71] ya que su potencial beneficio a largo plazo es desconocido.

Las recomendaciones de Gesida en la infección aguda son:

- En general, no se recomienda iniciar TAR en los pacientes con infección aguda o reciente.
- Se recomienda iniciar TAR en pacientes con primoinfección grave: infección sintomática con afectación neurológica o afectación grave de cualquier otro órgano o aparato, infección sintomática prolongada (más de 7 días de duración), infección sintomática con eventos clínicos definitorios de sida, inmunodepresión celular avanzada (linfocitos CD4 <200/ μ L).
- Se debe considerar iniciar el tratamiento en los casos en los que exista un alto riesgo de transmisión del VIH.
- Se debe efectuar siempre una prueba de resistencias al diagnóstico de la infección aguda, se vaya a iniciar TAR o no.
- Si se decide iniciar TAR las pautas recomendadas son las mismas que en la infección crónica. Si no se dispone del resultado del estudio de resistencias es preferible comenzar con una pauta basada en un IP/r.
- En los pacientes no tratados se recomienda evaluar los criterios de TAR a partir de los 6 meses, cuando ya la infección es crónica.

4.4. Infección crónica por VIH

4.4.1. *Tratamiento antirretroviral inicial*

4.4.1.1. *Cuándo iniciar el tratamiento*

En los pacientes sin tratamiento previo, se debe valorar individualmente cuándo iniciar el TAR y qué combinación de fármacos utilizar, sopesando siempre las ventajas e inconvenientes de cada opción. La disposición y la motivación del paciente para iniciarlo es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de empezar.

Actualmente se dispone de combinaciones de FAR que bloquean de forma duradera la replicación viral en plasma y tejido linfático permitiendo la restauración, al menos parcial, del sistema inmunológico [17, 22, 72].

En guías de Gesida previas se hacía énfasis en la influencia en el balance riesgo/beneficio del TAR de la toxicidad a medio-largo plazo de los FAR, los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida [19]. Aunque todos estos factores siguen siendo muy importantes, se debe reconocer que el número de opciones terapéuticas, la eficacia, la seguridad y la simplicidad de las combinaciones de antirretrovirales han aumentado marcadamente durante los últimos cinco años [73].

Gracias al TAR se ha reducido drásticamente el riesgo de progresión y muerte de los pacientes con infección por el VIH. A pesar de todos estos avances la esperanza de vida del paciente infectado por el VIH que recibe TAR está acortada con respecto a la de la población general [74, 75]. Se ha comunicado que sólo los pacientes que han recibido TAR durante al menos 6 años y han alcanzado una cifra de CD4 >500 células/ μ L tienen una mortalidad similar a la población general [76].

El aumento de la eficacia, seguridad y simplicidad del TAR junto con el reconocimiento de que aún existe margen de mejora en el aumento de la esperanza de vida del paciente infectado por VIH ha vuelto a plantear el debate sobre un inicio más temprano del TAR.

4.4.1.1.1. Evaluación del riesgo de progresión

La CVP y la cifra de linfocitos CD4 son marcadores independientes de progresión de la infección por el VIH [77, 78].

Existe evidencia, basada en ensayos clínicos y estudios observacionales, que apoya el inicio del TAR en pacientes con linfocitos CD4 <350 células/ μ L. El debate actual se centra en torno a si es necesario iniciar TAR con cifras de linfocitos CD4 superiores a 350 células/ μ L.

Los estudios de cohorte [20, 21, 79, 80, 81] sugieren que existe una relación progresiva entre la inmunodeficiencia y el riesgo de muerte y/o progresión a sida. Comparado con los pacientes que empiezan el TAR con >350 CD4/ μ L, el riesgo de progresión está claramente aumentado en los pacientes que lo empiezan por debajo de esa cifra.

El TAR podría ejercer un efecto beneficioso sobre las complicaciones no sida mediante el control del estado pro inflamatorio y la activación inmune que se asocian a la replicación viral persistente.

En la cohorte D.A.D. [82] y en la cohorte CASCADE [83] se ha comunicado que existe una disminución progresiva del riesgo de enfermedades no relacionadas con el VIH a medida que aumenta la cifra de células CD4.

4.4.1.1.2. Subgrupos de mayor riesgo de progresión

Varios estudios [21, 84, 85] han demostrado que diversos subgrupos de pacientes tienen un mayor riesgo de mortalidad y/o progresión a sida independientemente de la cifra de CD4 antes de iniciar TAR. El uso de drogas por vía parenteral, la coinfección por virus de la hepatitis C, el sexo masculino y la edad avanzada se asocian a un mayor riesgo de progresión [86].

Gesida recomienda que el inicio del TAR se base en los síntomas, el número de CD4 y la CVP.

Si la infección es sintomática se recomienda iniciar el TAR en todos los casos, pero si la infección es asintomática el inicio del TAR

se basa en el número de CD4, la CVP o en determinadas comorbilidades o características del paciente:

- Si linfocitos CD4 <350 células/ μ L se recomienda el TAR.
- Si los linfocitos CD4 están entre 350 y 500 células/ μ L se recomienda el TAR, aunque se puede diferir su inicio en determinadas situaciones, como la presencia de un recuento de CD4 estable, CVP baja o poca predisposición del paciente.
- Si el número de linfocitos CD4 es mayor de 500 células/ μ L se recomienda diferir el TAR en general, sin embargo debe ser considerado en los pacientes con comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP >10⁵ copias/mL, proporción de CD4 <14%, edad >55 años, riesgo cardiovascular elevado y nefropatía VIH).

A pesar de las consideraciones previas, el inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente. Antes de tomar la decisión de iniciarlo deben confirmarse la cifra de CD4 y de CVP. Además, debe prepararse al paciente, ofertando las distintas opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones y valorando el riesgo de mala adherencia.

4.4.1.2. *Combinación de antirretrovirales a utilizar*

El tratamiento de elección de la infección por VIH en el momento actual consiste en una combinación de al menos tres fármacos que incluyan dos AN y un IP/r o un NN. Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir CVP <50 copias/ mL en >70% de casos a las 48 semanas [87].

La elección de una u otra familia ofrece ciertas ventajas:

- 1) Menos interacciones farmacocinéticas y mejor perfil metabólico con NN o IInt.
- 2) Mayor barrera genética de los IP/r para el desarrollo de resistencias.

- 3) Menor coste de los NN. El momento idóneo del uso de los NN es el primer tratamiento ya que en pautas de rescate tienen menos actividad que otros componentes del régimen. La ventaja principal de los IInt es su favorable perfil de seguridad y sus desventajas son la menor experiencia y el precio.

Como tratamiento de inicio puede utilizarse la combinación de 2 AN+1 NN ó 2 AN+1 IP/r o 2 AN+IInt. Una alternativa válida cuando no se pueden tomar IP o NN es combinar 3 AN (ZDV/3TC/ABC) o 2 AN+ MVC.

En la guía Gesida 2011, indica pautas preferentes de inicio avaladas por la evidencia científica y señalando tres combinaciones como las respaldadas por unanimidad por la globalidad del panel de expertos: TDF/FTC/EFV, TDF/FTC+DRV/r y TDF/FTC+ATV/r.

4.4.1.3. *Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos*

Los fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad se clasifican en función de la etapa del ciclo replicativo del VIH sobre la que actúan. Una de las dianas terapéuticas más importantes es la transcriptasa inversa (TI), ADN polimerasa dependiente de ARN, que se encarga de sintetizar la doble cadena de ADN a partir de una cadena de ARN.

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos interactúan con el sitio catalítico de la TI.

En España están comercializados 6 AN: zidovudina (ZDV), didanosina (ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC). También se dispone de un análogo de nucleótido, tenofovir (TDF). [16, 88, 89].

Los principales Ensayos Clínicos y estudios de cohortes que avalan el uso de AN son: Gilead 903 [90], Gilead 934 [91], CNA30024 [92], CNA30021 [93], ABCDE [94], PREDICT 112 FTC 301-A [95], Gesida 3903 [96], ACTG-384 [97, 98], ACTG 5175 [99], HEAT [100], ACTG 5202 [101, 102], Metaanálisis que compara la base de

nucleósidos ABC+3TC con TDF+FTC [103], Estudio ASSERT [104], D.A.D. [105] y SMART [106].

Las recomendaciones sobre AN recogidas en Gesida son:

a.— *Combinaciones preferentes*

- Las combinaciones de AN de elección para regímenes de inicio son TDF/FTC o ABC/3TC. Se recomienda el uso de nucleósidos coformulados.
- ABC/3TC tiene mayor riesgo de fracaso virológico que TDF/FTC cuando se administra combinado con EFV.
- ABC+3TC debe ser empleado con precaución en pacientes con CVP elevadas (>100.000 copias/mL).

b.— *Combinaciones alternativas*

- Combinaciones de AN alternativas son TDF+3TC, ddi+3TC y ddi+FTC, aunque de esta última sólo existen datos de un ensayo clínico, por lo que su perfil de seguridad no está firmemente establecido.
- Otras combinaciones alternativas son ZDV/3TC y ZDV+ddI.

c.— *Combinaciones no recomendadas*

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

En resumen, la elección final de la combinación de AN deberá individualizarse teniendo en cuenta las características del fármaco, la situación clínica y preferencias del paciente. Las pautas sencillas facilitan la adherencia. Estas incluyen FAR que se administran una vez al día (ABC, ddi, FTC, 3TC y TDF) con especial preferencia por las coformuladas en dosis fijas (TDF/FTC o ABC/3TC).

Respecto a las combinaciones de tres AN, estas han demostrado eficacia virológica e inmunológica en varios estudios. Existe una coformulación con la asociación ZDV+3TC+ABC que permite su admi-

nistración en forma de un comprimido BID (dos veces al día), pauta atractiva desde el punto de vista de la adherencia.

Respecto a las combinaciones de tres AN se recomienda:

- Un régimen con ZDV/3TC/ABC con o sin TDF debería ser usado solamente cuando no pueda usarse otra pauta más potente.
- No se recomienda utilizar d4T+ddI+ABC. No utilizar en ningún momento pautas con tres AN con ABC/3TC+TDF o ddI+3TC+TDF y no deben usarse otras combinaciones de tres AN en una pauta de TAR porque no existe experiencia.

4.4.1.4. *Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NN)*

En España hay 3 NN comercializados: nevirapina, efavirenz y etravirina. Son inductores de algunos isoenzimas del citocromo P450 pudiendo interactuar con otros fármacos. EFV se administra en pauta QD (1 comprimido de 600 mg/día) y NVP se puede administrar tanto en pauta BID (200 mg/ 12 horas) o QD (400 mg/día); durante los primeros 14 días se administra 1 comprimido al día. ETR se administra en BID (200 mg/12 horas) o QD (400 mg/24 horas). ETR no está aprobada por la EMA para tratamiento de inicio.

Los ensayos clínicos que avalan las recomendaciones de NVP con pautas con NVP frente IP son: (Combine [107], ARTEN [108], OCTANE 1 y 2 [109, 110]).

Los Ensayos clínicos que avalan las recomendaciones de EFV se dividen en:

- a) pautas con EFV frente a pautas con IP: ACTG 5202 [111, 112], ACTG 5142 [113], Estudio DMP-006 [114], ACTG 384 [97], FOCUS [115], CLASS [116], BMS-034 [117],
- b) pautas con EFV frente a pautas con tres AN: ACTG A5095 [118] y
- c) pautas con EFV frente a pautas con NVP: Estudio 2NN [119].

Las conclusiones de estos estudios podrían resumirse en:

Se ha demostrado que pautas con EFV o NVP son más eficaces que pautas con tres AN. EFV es más eficaz que algunos IP (IDV, NFV, SQV/r, APV/r, LPV/r). ATV/r es no inferior a EFV. Sin embargo, no se ha demostrado en ningún ensayo clínico que NVP sea más eficaz que un IP pero sí no inferior a ATV/r. Por último, la comparación entre los dos NN no ha permitido obtener conclusiones definitivas.

Respecto a la elección de un régimen con NVP o EFV, Gesida establece las siguientes consideraciones:

- 1) EFV ha demostrado su eficacia en pacientes con CVP >100.000 copias/mL o muy inmunodeprimidos (50-100 linfocitos CD4/ μ L) y es capaz de suprimir la carga viral en tejido linfático de forma similar a regímenes con IP.
- 2) EFV está contraindicado en embarazadas (riesgo de teratogenicidad), puede producir mareos, trastornos de la concentración y somnolencia y debería evitarse en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves.
- 3) EFV está disponible para su uso en coformulación junto a TDF+FTC lo que ofrece la posibilidad de tomar un único comprimido una vez al día.
- 4) La NVP puede producir exantema cutáneo, con o sin fiebre y síntomas pseudogripales. Se han descrito eventos hepáticos graves e incluso fatales durante las primeras semanas de tratamiento, por lo que NVP debe administrarse con precaución en pacientes con hepatopatía crónica y transaminasas elevadas. Los eventos hepáticos son más frecuentes en el primer tratamiento de mujeres con CD4 >250 células/ μ L o de hombres con CD4 >400 células/ μ L. En pacientes que reciben metadona debe tenerse especial cuidado ya que, tanto EFV como NVP, suelen inducir su metabolismo y producir síndrome de abstinencia.
- 5) La NVP ha demostrado no inferioridad con respecto a ATV/r, incluso con pacientes con CVP >100.000 copias/mL.

6) Existe muy escasa experiencia en cuanto a eficacia y tolerancia de la combinación ABC+3TC+NVP. Tanto ABC como NVP pueden presentar reacción de hipersensibilidad.

En general se recomienda EFV frente a NVP, por el mayor número de estudios y experiencia.

4.4.1.5. *Inhibidores de la proteasa*

La introducción de los inhibidores de la proteasa (IP) y de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) a mediados de la década de los 90 ha modificado radicalmente el tratamiento de la infección por el VIH, lo que permite la supresión de la replicación viral a niveles indetectables y evitar la progresión de la enfermedad.

Los IP actúan como inhibidores competitivos, que se unen directamente a la proteasa del VIH1 y VIH2 [120], bloqueando así la escisión de las poliproteínas gag y pol, previniendo la ruptura posterior de los polipéptidos y por tanto la maduración del virus, dando lugar a viriones no infecciosos.

En España se han comercializado 9 IP: saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV), tipranavir (TPV) y darunavir (DRV). TPV/r está aprobado por la European Medicines Agency (EMA) solamente en pacientes pretratados. Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450 y frecuentemente pueden originar interacciones farmacocinéticas. La elección final del IP se basará en datos de eficacia, tolerancia, interacciones, posología y farmacocinética.

Se entiende por IP potenciado la coadministración de un IP con dosis reducidas de RTV. El RTV tiene un potente efecto inhibidor del citocromo P450 que inhibe el metabolismo del segundo IP mejorando su perfil farmacocinético y el cociente C_{min}/CI₅₀, reduciendo el riesgo de aparición de resistencias. Además al potenciar un IP se reduce el número de comprimidos, la frecuencia de dosis y las restricciones dietéticas lo que favorece la adherencia.

Respecto a los ensayos que avalan las recomendaciones de IP, aquellos que compararan entre IPs son: M98-863 [121], Abbott

418 [122], KLEAN [123], APV30001, NEAT [124, 125], APV30002, SOLO [126], COL100758 [127], ARTEMIS [128-130], GEMINI [131], BMS-089 [132], Estudio 730 [133] y Estudio CASTLE [134].

Con la evidencia aportada por los distintos estudios Gesida recomienda:

- Como IP de primera elección ATV/r QD, DRV/r QD, LPV/r BID o QD.
- FPV/r o SAQ/r se pueden utilizar como pautas alternativas.
- También se deben considerar alternativas otras dosificaciones de IP/r o IP no potenciados: ATV (200 mg BID), FPV/r (1400/200) QD o FPV/r (1400/100) QD.
- La combinación ddI+FTC+ATV (no potenciado) no debe utilizarse en pacientes sin TAR previo por riesgo elevado de fracaso virológico.
- NFV, IDV/r, TPV/r y RTV a dosis plenas no deben utilizarse en pacientes sin tratamiento previo.

4.4.1.6. *Inhibidores del correceptor CCR5*

Los inhibidores del correceptor CCR5 actúan bloqueando la entrada de VIH en la célula diana. Estos fármacos son activos solamente si el virus tiene tropismo R5.

MVC es el inhibidor del correceptor CCR5 que ha sido aprobado para tratamientos en pacientes pretratados con tropismo R5.

MVC se une selectivamente y de forma reversible a CCR5 provocando un cambio de conformación de dicho co-receptor previniendo la interacción de la región V3 de la envuelta con la glicoproteína gp [135].

El ensayo que estudia la utilización de MVC en pacientes sin tratamiento previo es el MERIT [135, 136.]

Gesida basándose en resultados del estudio MERIT considera que MVC sólo debe emplearse como tratamiento de inicio en pa-

cientes con virus R5 trópico y cuando no sea posible un tratamiento con NN o con un IP. De hecho MVC no está aprobado por la EMA para su uso en pacientes sin tratamiento previo.

4.4.1.7. *Inhibidores de la integrasa*

Los inhibidores de la integrasa actúan alterando la integrasa viral que no puede unir los extremos reactivos del ADN viral al ADN celular.

En la actualidad están disponibles dos inhibidores de la integrasa, uno ya comercializado, raltegravir (RAL), y otro en fases avanzadas de investigación, elvitegravir.

El ensayo que avala la recomendación de inhibidores de la integrasa como terapia de inicio es el STARTMRK [137].

Gesida considera que RAL sólo debe emplearse como tratamiento de inicio cuando no sea posible un tratamiento con NN o IP debido a su elevado precio.

4.4.2. *Modificación del tratamiento antirretroviral*

El fracaso del TAR se puede entender desde tres puntos de vista: virológico, inmunológico y clínico.

Tras la introducción de los NN y los IP/r, y la sustitución de los AN timidínicos se ha reducido sustancialmente no solo la incidencia del fracaso al primer TAR sino también el tipo de mutaciones emergentes [138].

La toxicidad fue inicialmente la causa más frecuente de fracaso terapéutico por retirada del tratamiento. Con los regímenes usados actualmente se ha reducido drásticamente la frecuencia de fracaso terapéutico y las tasas de fracaso virológico (definido como >50 copias/mL) [113, 139].

Actualmente se recomienda el uso de pautas de gran eficacia, sencillas y con escasa toxicidad que combinan como se ha expre-

sado anteriormente, AN coformulados no timidínicos y NN, IP/r o RAL.

Los sucesivos fracasos terapéuticos con acumulación de mutaciones de resistencias frente a diferentes familias de fármacos anti-retrovirales limitan las posibilidades de éxito del TAR, obligan al uso de regímenes más caros y complejos y se asocian con y mayor incidencia de sida y muerte [140].

4.4.2.1. *Factores que influyen en el fracaso terapéutico*

El fracaso terapéutico puede deberse a factores derivados del paciente, de los fármacos o del virus. El más importante es la adherencia del paciente al tratamiento que es el mejor predictor de respuesta terapéutica [141-143].

Entre los factores que dependen del fármaco se considera en primer lugar la potencia del régimen terapéutico, la falta de niveles en sangre por malabsorción o interacciones medicamentosas y los errores de dosificación.

Entre los factores que dependen del VIH, el más importante es la resistencia a los FAR que resulta de la interacción de la capacidad replicativa y diversidad del virus y la presión farmacológica. La resistencia a los FAR puede ser transmitida, las cifras de infección reciente por virus resistentes varían entre en un 7,7 y 19,2% [144, 145].

Se ha visto en dos estudios de cohortes que si se logra una CVP <50 copias/ mL en el primer TAR, el rebrote de la CVP suele asociarse a mal cumplimiento o toxicidad y en muy escasas ocasiones puede atribuirse a falta de potencia, interacciones medicamentosas o problemas de absorción [146, 147].

4.4.2.2. *Criterios de cambio de TAR por fracaso virológico*

Ante un fracaso virológico es recomendable repetir la CVP para confirmarlo y cambiar el TAR lo antes posible para evitar el acúmulo de mutaciones y la elevación de la CVP, facilitando de este

modo la respuesta al nuevo tratamiento. Los “blips” son rebrotes o elevaciones transitorias de la CVP cerca del umbral de detección en pacientes en TAR y con CVP suprimida. En la mayoría de estudios los “blips” aislados no se asocian a mayor riesgo de fracaso [148, 149] aunque otros estudios sí que han relacionado los “blips” con riesgo de fracaso virológico [39, 150]. En un paciente con “blips” frecuentes debe evaluarse la potencia del TAR y la adherencia al tratamiento.

El fracaso inmunológico puede ir precedido de un fracaso virológico. Algunos pacientes con CVP indetectable presentan permanentemente un número bajo de CD4 con mayor riesgo de morbimortalidad secundaria a sida y otros procesos. Esta situación, conocida como discordancia inmunológica, no está relacionada con insuficiente potencia del TAR. En estos casos no existe ninguna prueba que demuestre que un cambio de tratamiento consiga una mayor recuperación de células CD4, por lo que no se recomienda cambiar el TAR, salvo cuando incluya combinaciones que se asocian a descenso de CD4 (p.e. ZDV o TDF + ddI).

El fracaso clínico en un paciente en TAR, es decir la aparición de eventos clínicos B o C, no siempre se asocia a fracaso virológico. Puede aparecer en los primeros meses de instauración del TAR en pacientes muy inmunodeprimidos o relacionarse con fenómenos de restauración inmunológica pudiendo obligar a modificar el TAR [151].

4.4.2.3. *Objetivo del tratamiento tras un fracaso virológico*

El objetivo terapéutico es conseguir de nuevo la supresión viral mantenida (<50 copias/mL). Para ello se debe instaurar un nuevo régimen con tres fármacos plenamente activos siempre que esto sea posible.

Cuando no pueda disponerse de tres fármacos activos se contará con otros que conserven la mayor actividad residual (estudio de resistencias) y con la mejor tolerancia posible.

No se debe retrasar el cambio de tratamiento. A partir de datos de los estudios TORO se han establecido cuatro factores asociados

a eficacia virológica del TAR de rescate: recuento de linfocitos CD4 ≥ 100 células/ μL , CVP basal $< 5 \log_{10}$, haber recibido ≤ 10 FAR y disponer ≥ 2 fármacos activos en el nuevo TAR.

En todos los estudios de rescate se han identificado como factores de mala respuesta, la CVP elevada (habitualmente definida como > 100.000 copias/mL) y las cifras bajas de células CD4 [151-153].

Para conseguir el objetivo de CVP indetectable pueden ser útiles algunas estrategias como:

a) *Facilitar la adherencia al TAR*

La mala adherencia suele ser la causa de la mayoría de los fracasos virológicos. Antes de iniciar el TAR de rescate hay que identificar las causas de mala adherencia y se deben tomar medidas para corregirlas, pues en caso contrario se reproducirán tras el nuevo TAR de rescate.

El nuevo tratamiento debe ser lo más cómodo y bien tolerado posible.

En algunos grupos de pacientes con mala adherencia al TAR se debe procurar que el tratamiento sea directamente observado y basado en pautas QD [154, 155]. Sin embargo, no hay datos que confirmen que la adherencia sea mejor con pautas de rescate QD que con pautas BID por lo que nunca debe escogerse una pauta QD, si no es la óptima para esa situación de rescate, sólo para facilitar la adherencia.

b) *Pruebas de resistencia*

La realización de una prueba de resistencia genotípica o fenotípica en cada fracaso, optimiza el nuevo tratamiento, aumenta su eficacia y mejora el pronóstico de los pacientes [139, 156, 157]. Los resultados más útiles se obtienen si esta prueba se realiza mientras el paciente se encuentra con el tratamiento que ha fracasado. En España se usa habitualmente el genotipo. En su interpretación debe tenerse en cuenta que las mutaciones detectadas están presentes con seguridad.

Sin embargo, las no detectadas pueden encontrarse en poblaciones minoritarias (menores al 15% de la población viral total) y pueden no detectarse en el genotipo poblacional. Cuanto más tiempo transcurra desde la suspensión del TAR y la realización del genotipo más fácil es que desaparezcan las mutaciones, especialmente las que causan mayor deterioro en la *fitness* viral.

En aquellos casos en los que se disponga de estudios genotípicos previos es muy importante valorar la suma de todos los genotipos (genotipo acumulado), que ha demostrado mejorar la eficacia en la elección del nuevo régimen antirretroviral [158].

En pacientes multitratados puede establecerse el Índice de Susceptibilidad Fenotípica/ Genotípica —ISF/G— (número de fármacos activos según la prueba de resistencias genotípica o fenotípica) como predictor de respuesta al tratamiento [159].

c) *Tropismo*

Debe determinarse sistemáticamente el tropismo del VIH-1 en cada fracaso virológico, exceptuando los casos en que previamente ya se haya documentado la existencia de tropismo no R5. La determinación debe realizarse simultáneamente al genotipo estándar de la transcriptasa inversa, proteasa e integrasa si procede.

d) *Monitorización plasmática de fármacos*

La monitorización de fármacos para la optimización de un TAR de rescate es poco útil en la actualidad, debido a la existencia de datos clínicos muy sólidos con las pautas actuales de rescate y a la variabilidad interindividual. En casos seleccionados, puede ayudar a optimizar el tratamiento mejorando así su eficacia [160, 161].

4.4.2.4. *Cambio de TAR tras fracaso precoz*

El objetivo terapéutico es la resupresión de la CVP (CVP <50 copias/mL). Los cambios precoces evitan acúmulo de mutaciones y permiten secuenciar FAR incluso dentro de cada familia. Con los FAR actualmente disponibles resulta sencillo diseñar un TAR de res-

cate aunque siempre se debe contar con una prueba de resistencias y tropismo del VIH.

Si el fracaso es con una pauta con 2AN y 1NN una única mutación (p.e. K103N) es capaz de generar resistencia de alto nivel a EFV y NVP [162]. El fracaso virológico se acompaña de otras mutaciones a AN (M184V, L74V o K65R) con una incidencia superior a lo que ocurre cuando el primer régimen está compuesto por 2 AN y 1 IP/r [163]. Un cambio precoz evitaría la acumulación de mutaciones de resistencia que comprometiera la eficacia de los NN de nueva generación. En este escenario la utilización de ETR puede estar comprometida según el patrón de mutaciones seleccionado, especialmente si existen ≥ 3 mutaciones frente a NN [164].

El uso de IP/r en el primer TAR ha reducido significativamente el número de fracasos virológicos y la selección de mutaciones frente a los IP y los fármacos acompañantes. Todos los IP/r tienen una barrera genética elevada y, de hecho, sólo excepcionalmente aparecen mutaciones primarias o secundarias frente al IP en un primer fracaso virológico [165].

El desarrollo de resistencias en los IP es un proceso gradual que requiere el acúmulo de varias mutaciones en el gen de la proteasa. La continua aparición de nuevas mutaciones obliga a consultar las bases de datos específicas con información actualizada sobre patrones de resistencia y su significado clínico.

El rescate de un tratamiento a dos AN más un IP/r debe realizarse con 3 fármacos activos que pueden incluir NN, AN, IP/r y otros de las nuevas familias. Con frecuencia, el fracaso virológico del primer tratamiento antirretroviral selecciona mutaciones de resistencia (M184V, K65R, L74V, etc.) [166] que obliga a utilizar otros AN (AZT o d4T) en los tratamientos de segunda línea que inducen toxicidad crónica y a menudo irreparable (toxicidad mitocondrial, lipoatrofia, resistencia insulínica y otras alteraciones metabólicas). En la práctica clínica, lo usual es evitar el uso de estos análogos y utilizar fármacos de las nuevas familias en su lugar.

4.4.2.5. *Cambio de TAR en el fracaso avanzado (TAR de rescate)*

El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TAR se ha denominado terapia de rescate avanzado. En esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de FAR más utilizados: AN, NN e IP. Sin embargo, en los estudios genotípicos, todavía existen algunos FAR que conservan actividad moderada o elevada frente al VIH.

Existen numerosos ensayos clínicos que han comparado diferentes tratamientos de rescate. En todos ellos se han utilizado IP/r o fármacos nuevos. Son estudios difícilmente comparables entre sí por la heterogeneidad de la población, tratamientos previos, criterios de eficacia, tiempo de seguimiento y tipo de terapia optimizada utilizada dependiendo de los fármacos disponibles comercialmente en la época de realización del estudio.

Estudios en tratamientos de rescate, clasificados según familia de AR:

— *Inhibidores de la proteasa potenciados*

En los distintos estudios de terapias de rescate con esta familia de AR se utiliza como comparador LPV/r, tanto TPV/r como DRV/r han demostrado superioridad respecto a LPV/r en este escenario. (EC Tipranavir RESIST 1 y 2 [167] y EC Darunavir: POWER 1 y 2 [168], TITAN [169] y ODIN [170].

— *Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos*

Etravirina es un NN de segunda generación activo en determinados casos con infección VIH con mutaciones de resistencia frente a EFV y NVP. (EC Etravirina DUET 1 y 2 [171, 172].

— *Inhibidores de la unión*

Los inhibidores de la fusión son un grupo de fármacos que como los inhibidores del correceptor CCR5 inhiben la entrada del virus a la célula evitando su penetración y replicación. Dentro de esta familia disponemos de Enfuvirtida (ENF o T-20). Se trata de un inhibidor

de la reordenación estructural de la glicoproteína gp41 del VIH y actúa uniéndose extracelularmente a esta proteína de la envuelta del virus de manera competitiva y específica, bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula diana, previniendo de esta manera la entrada del ARN viral en dicha célula.

Debido a que éste fármaco es un oligopéptido, debe ser administrado obligatoriamente por vía subcutánea y su principal efecto adverso es la reacción en el punto de inyección. La coadministración de enfuvirtida *de novo* con todos los nuevos agentes (danunavir, tipranavir, maraviroc y etravirina) mejora sustancialmente las tasas de respuesta en pacientes multitratados. Cuando se combina en un régimen que no consigue replicación viral completa, la aparición de resistencias a enfuvirtida es muy rápida. (EC Enfuvirtida: TORO I y II) [173,174].

— *Inhibidores del correceptor CCR5*

MVC es un antagonista del correceptor CCR5 e impide la entrada del virus con tropismo R5. Presenta una actividad potente frente a cepas con tropismo R5 tanto silvestres como con mutaciones para AN, NN o IP [175]. (EC Maraviroc MOTIVATE 1 y 2) [176-178].

— *Inhibidores de la integrasa*

El RAL es un fármaco capaz de inhibir la integrasa, es activo frente a cepas de VIH con mutaciones de resistencia a las tres familias clásicas y frente a cepa silvestre. (EC: Raltegravir BENCHMRK 1 y 2 [179].

4.4.2.4. *Opciones de tratamiento en pacientes con múltiples fracasos virológicos y sin opciones terapéuticas. Tratamientos con pautas de TAR no supresoras*

Con los fármacos disponibles actualmente debe perseguirse siempre la supresión virológica completa y duradera (<50 copias/ mL) en todos los pacientes con fracaso virológico, por avanzado que sea. El fracaso virológico en el paciente multitratado no siempre conduce de forma rápida al fracaso inmunológico y progresión clínica. De hecho,

muchos pacientes continúan con recuentos de CD4 relativamente estables y aproximadamente sólo un tercio experimenta un descenso [180]. Este último hecho se observa más frecuentemente cuando la CVP es elevada, habitualmente >10.000-20.000 copias/mL.

En un paciente en el que resulte imposible construir un TAR potencialmente eficaz con al menos dos fármacos activos más otros fármacos activos por problemas de resistencia, toxicidad, comorbilidad grave o problemas de adherencia o tolerancia, pueden plantearse otras opciones diferentes al tratamiento de rescate si la situación inmunitaria del paciente lo permite.

Diversos estudios han demostrado los efectos beneficiosos de mantener un tratamiento no supresor en caso de infección avanzada multirresistente sin opciones de iniciar una pauta supresora [181]. Esto se relaciona con la persistencia de una población viral VIH-1 con baja capacidad replicativa y probablemente menos lesiva.

El tratamiento de un paciente con escasas opciones terapéuticas puede ser un tratamiento no supresor. Deben ser tratamientos cómodos, poco tóxicos y que disminuyan la capacidad replicativa viral. No se recomienda continuar con pautas no supresoras que contengan IP, NN o IInt, ya que la acumulación de resistencias frente a estos fármacos dificultaría la eficacia de futuros fármacos de estas familias. Pautas con 2 ó 3 AN, que incluyan 3TC o FTC, podrían resultar parcialmente eficaces en algunos pacientes, aunque obligaría a una monitorización frecuente del recuento de linfocitos CD4 y deben reemplazarse por un régimen de rescate supresor con tres fármacos activos en cuanto sea posible [182].

Como resumen, las recomendaciones sobre cambio de TAR por fracaso virológico son:

- Se debe conseguir CVP indetectable (<50 copias/mL) en cualquier tratamiento de rescate.
- El TAR nuevo debe contener tres fármacos antirretrovirales totalmente activos.
- Se debe realizar un estudio de resistencias y una prueba de tropismo para confeccionar el mejor régimen alternativo. La

prueba de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o lo más precoz tras la suspensión. Si se dispone de tests genotípicos previos, se debe tener en cuenta el conjunto de mutaciones detectadas (genotipo acumulado).

- Si es imposible diseñar un TAR de rescate con tres fármacos activos, la combinación de dos plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede resultar eficaz en una elevada proporción de pacientes.
- El cambio del TAR por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento.
- En la elección del nuevo TAR se deben analizar las causas que motivaron el fracaso (adherencia o interacciones medicamentosas), la historia farmacológica, las toxicidades que haya presentado y las mutaciones de resistencia previas.
- El nuevo TAR debe ser cómodo, bien tolerado por el paciente y lo menos tóxico posible. Debe insistirse en la adherencia antes de iniciar un rescate y subsanar específicamente las causas que motivaron el fracaso de la pauta anterior rescate.
- Deben evitarse los análogos de timidina, especialmente d4T, si existen otras alternativas en cualquiera de las líneas del tratamiento de rescate.
- No se deben realizar interrupciones estructuradas del tratamiento antirretroviral en situaciones de fracaso virológico con el objetivo de aumentar la eficacia del tratamiento de rescate.
- No se recomienda suspender el TAR en pacientes en situación de fracaso virológico y sin opciones terapéuticas de rescate. En esta situación debe buscarse un tratamiento basado en fármacos que disminuyan la capacidad replicativa viral y no añadan más resistencia a la ya existente (p.e. 3TC o FTC o TDF) y deben vigilarse estrechamente las cifras de linfocitos CD4 y la CVP.

4.4.2.7. *Simplificación del TAR*

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

Con la simplificación se consigue reducir el número de comprimidos o la frecuencia de tomas, aprovechar la comodidad de las coformulaciones, eliminar las restricciones alimentarias, mejorar los efectos secundarios y reducir o eliminar las interacciones.

Es importante seleccionar muy bien los pacientes a los que se debe simplificar y la estrategia a seguir. La simplificación no se puede realizar a costa de la pérdida de eficacia virológica. Sólo se puede plantear una simplificación si no ha existido fracaso previo o si se utilizan fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico [183].

Ejemplos de simplificaciones:

Se podrá hacer simplificación a monoterapia con LPV/r (BID) o DRV/r en pacientes, sin historia de fracaso previo a IP, con CVP indetectable al menos 6 meses y signos o síntomas de toxicidad por los AN [184, 185, 186].

Otra estrategia de simplificación sería sustituir el IP del TAR por EFV, NVP o ABC siempre y cuando no haya existido fracaso previo a AN. No se recomienda simplificar de un IP a ABC si el paciente ha recibido tratamientos subóptimos previos con AN [187].

La modificación del tercer fármaco en pacientes con riesgo cardiovascular elevado a ATV o ATV/r, NVP o RAL puede añadir ventajas metabólicas [188, 189].

En pacientes cuya primera pauta terapéutica incluya IP y con CVP indetectable se puede simplificar a una pauta QD como EFV+TDF+3TC (o FTC), EFV+ddI+3TC (o FTC), o ATV/r (o ATV)+TDF+FTC [190, 191].

La sustitución de ENF por RAL en pacientes suprimidos virológicamente se ha demostrado como eficaz y segura [192].

Otras posibles simplificaciones deben ser realizadas en el seno de ensayos clínicos, no en la práctica clínica.

4.5. Adherencia al tratamiento

Se entiende por adherencia al TAR la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo a fin de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral. El control virológico depende de múltiples factores pero la adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico, relacionándose con mala respuesta virológica, peor reconstitución inmune y mayor riesgo de mortalidad [193, 194].

Por tanto, es muy importante que los pacientes sean conscientes de su enfermedad, entiendan claramente el objetivo del TAR, participen en la decisión de iniciarlo, se sientan capaces de cumplir dicho tratamiento y comprendan la enorme importancia que tiene una toma continuada y correcta de la medicación.

Durante los últimos años se ha intentado conocer los factores asociados a mala adherencia. Las diferencias entre los estudios, muchos de ellos carentes del adecuado rigor metodológico, hacen difícil realizar generalizaciones con alto grado de evidencia [195].

Se han identificado varios factores asociados con mala adherencia, entre los que destacan la mala relación médico-paciente, consumo activo de drogas, enfermedad mental, edad más joven, nivel educativo del paciente, idioma, falta de apoyo social, complejidad del tratamiento, efectos secundarios y, más recientemente, temor acerca de la aparición de alteraciones metabólicas y morfológicas [19].

Un tema controvertido es la relación de la adherencia con la edad; su importancia va ser creciente dado el envejecimiento de la población infectada por el VIH; se ha encontrado peor cumplimiento en pacientes muy jóvenes y mejor cumplimiento en pacientes mayores de 65 años [196]. El uso concomitante de otros fármacos, la mayor prevalencia de efectos adversos, de interacciones, la depre-

sión y las alteraciones de memoria podrían causar menor adherencia en los mayores.

Lo que parece claro es que los trastornos neurocognitivos, más frecuentes en la población de más edad, suponen un factor negativo para la adherencia [197] y que este aspecto deberá ser estudiado y atendido en los próximos años.

Por el contrario, el apoyo emocional y vital, la capacidad para incluir la medicación en las actividades de la vida diaria sin ocultarla y la comprensión de la relación entre adherencia y desarrollo de resistencias son factores que predicen una adherencia correcta.

Corregir los primeros e incrementar los segundos forma parte de la optimización del TAR y debe incorporarse a la rutina de seguimientos de los pacientes con infección por VIH.

El inicio del TAR no es urgente en los pacientes con infección crónica. Antes de iniciar la terapia conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia correcta e intentar corregirla [198].

Es importante conocer los factores dependientes del paciente (laborales, restricciones dietéticas, etc.) para diseñar un TAR a la medida. Cuando se inicie el TAR es imprescindible que se ofrezca una información detallada, soporte y accesibilidad en los aspectos relacionados con el tratamiento. Durante el TAR es fundamental evaluar periódicamente la adherencia, que debe tenerse en cuenta en las decisiones terapéuticas.

Dado que no existe un método fiable de evaluación, se recomienda utilizar varias técnicas como la entrevista, pasar un cuestionario estructurado (existen cuestionarios disponibles validados en España [199, 200]), recuento de medicación sobrante y registro de recogida de la medicación en la farmacia así como la evolución clínica y virológica.

Para ello es indispensable que exista una buena coordinación entre todos los estamentos implicados y en particular entre clínicos y farmacéuticos.

La entrevista y los cuestionarios estructurados son de fácil acceso en cualquier ámbito asistencial, sin embargo, no son muy precisos, y en determinadas circunstancias pueden arrojar resultados no válidos.

Los métodos más sofisticados y caros para evaluar la adherencia como determinación de los niveles plasmáticos de fármacos o dispositivos electrónicos que registran la toma de medicación (MEMS o *Medication Event Monitoring System*), se circunscriben al campo de la investigación.

Las características virológicas del VIH determinan que cuando existen niveles subterapéuticos de los FAR el virus pueda replicarse y desarrollar resistencias. Los datos obtenidos durante los primeros tratamientos combinados, basados en IP sin potenciar, constataron que la máxima eficacia requería una adherencia prácticamente perfecta, clásicamente >95% [201].

Estudios recientes sugieren que con niveles menores se pueden alcanzar los objetivos terapéuticos en regímenes basados en NN o IP/r, especialmente en pacientes que consiguen viremias indetectables [202, 203].

Debe destacarse que no sólo es importante el porcentaje de dosis omitidas sino también los patrones de adhesión subóptima.

Las interrupciones de tratamiento (más de dos días sin tomar ningún fármaco) presentan mayor repercusión en la respuesta virológica que la omisión ocasional de dosis [204].

En terapia de inicio también se ha demostrado una relación lineal entre nivel de adherencia y efectividad: en tratamientos basados en NN, por cada 10% de incremento en el cumplimiento, se observó un 10% más de pacientes que consiguen viremias indetectables sostenidas [205].

También pudieron evidenciarse diferencias entre distintos IP/r y su relación entre adherencia y efectividad, la adherencia subóptima a DRV/r tuvo un impacto menor comparado con LPV/r en pacientes sin tratamiento previo en el estudio aleatorizado ARTEMIS [206].

La relación entre adherencia y desarrollo de resistencias es más compleja que la idea establecida de que “la no adherencia aumenta el riesgo de resistencias”. Se han encontrado diferencias en función de las familias de fármacos; así en pautas basadas en IP no potenciados se comprobó la aparición de resistencias con niveles altos de cumplimiento, mientras que en pautas con NN las resistencias son inusuales en los pacientes muy cumplidores, dándose en los poco adherentes y especialmente en los pacientes con interrupciones prolongadas del tratamiento; por el contrario, en el caso de los IP potenciados, la aparición de resistencias es mucho más difícil con cualquier nivel de adherencia debido a su elevada barrera genética [207].

En cualquier caso, ante un paciente con alta sospecha de presentar dificultades para el cumplimiento terapéutico, es mejor evitar las pautas basadas en NN e iniciar TAR con pautas basadas en IP/r, que evitan el riesgo de seleccionar resistencias relevantes en caso de incumplimiento y fracaso virológico.

Si se detecta una falta de adherencia debe intervenir de forma activa para corregirla.

La monitorización de la adherencia no debe utilizarse para explicar un fracaso o el desarrollo de resistencias, sino para prevenir que éstos se produzcan mediante la detección precoz de los problemas e implementar rápidamente medidas correctoras.

La coformulación de fármacos simplifica el TAR y podría prevenir y corregir este problema, mejorando la adherencia global e impidiendo la adherencia selectiva en pacientes que reciben tratamiento triple. De este modo se reducen las posibilidades de selección de resistencias por monoterapia encubierta.

Las estrategias son múltiples, algunas basadas en teorías psicológicas, y la mayoría dirigidas a paliar los condicionantes sociales o individuales de los pacientes.

Las intervenciones sencillas de educación y soporte en aspectos prácticos del tratamiento han demostrado ser beneficiosas [208].

Probablemente la intervención que ha demostrado mayor eficacia ha sido el soporte interpersonal estructurado, en el que personal sanitario entrenado emplea estrategias individualizadas.

La adhesión al tratamiento puede decaer con el tiempo y por tanto las estrategias diseñadas para optimizarla deben dirigirse no sólo a incrementarla sino a mantenerla constante.

Gesida y el PNS, conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) han revisado los factores que influyen en la adherencia, los métodos de evaluación y las posibles estrategias de intervención y actuación de un equipo multidisciplinar que debe ser integrado por médicos, farmacéuticos, enfermeras, psicólogos y personal de soporte.

4.6. Efectos adversos del tratamiento antirretroviral

Los FAR pueden producir numerosos efectos secundarios que se presentan al inicio del tratamiento o a medio-largo plazo. En este último caso suelen asociarse a procesos fisiológicos o comorbilidades relacionados con el envejecimiento. Algunos de ellos son específicos de fármacos y otros de grupo.

Siguiendo la guía Gesida, a continuación se comentan los que, por su frecuencia y/o potencial gravedad, tienen mayor relevancia clínica.

4.6.1. Toxicidad mitocondrial

Dentro de la toxicidad mitocondrial se pueden presentar los siguientes efectos adversos : neuropatía periférica, miopatía, cardiomiopatía, pancreatitis, hepatomegalia, esteatosis hepática, hepatitis, acidosis láctica, mielotoxicidad, alteración tubular proximal renal, lipoatrofia, hiperlipemia y resistencia insulínica.

El más grave de ellos, una combinación de acidosis láctica y esteatosis hepática (ALEH), es inducido por d4T y, en menor medida, por ZDV y ddI. Su incidencia es baja, pero si no se diagnostica a tiempo puede ser mortal [209].

La lipoatrofia, aunque también es secundaria a toxicidad mitocondrial, se comenta en el apartado de anomalías de la distribución de la grasa corporal.

4.6.2. Reacciones de hipersensibilidad (RHS)

Aunque todos los FAR pueden provocar RHS, que son mucho más frecuentes con ABC y los NN (la RHS a ABC se ha descrito en el apartado 4.2.5. determinación del HLA B*5701) [61, 210].

Las RHS frente a los NN suelen presentarse con un exantema cutáneo y rara vez con un cuadro sistémico grave o con síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

4.6.3. Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad es, junto al exantema, el efecto adverso específico de grupo más importante de los NN, si bien su intensidad suele ser leve o moderada y son raros los casos de hepatitis sintomática. NVP provoca elevación de transaminasas con mayor frecuencia y se desaconseja su uso en mujeres con >250 CD4/ μ L y varones con >400 CD4/ μ L, debido a un mayor riesgo de hepatotoxicidad grave [211]

4.6.4. Trastornos neuropsiquiátricos

El FAR más implicado en este tipo de trastornos es el EFV que produce diversos síntomas neuropsiquiátricos (mareo, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, confusión, ansiedad, despersonalización, etc.) en más del 50% de los casos, los cuales, aunque suelen remitir en las primeras 2-4 semanas, obligan a interrumpir el tratamiento en un pequeño porcentaje de los casos [212]. Se aconseja evitar este fármaco en pacientes con trastornos psiquiátricos mayores. Aunque otros FAR, como ZDV, pueden provocar síntomas neurológicos, éstos son mucho menos frecuentes y predecibles que los de EFV.

4.6.5. Nefrotoxicidad

El TDF puede inducir toxicidad renal en una pequeña proporción de pacientes. Su incidencia en estudios de cohorte es mayor que la observada en ensayos clínicos, en los que solamente se ha encontrado una reducción discreta ($\approx 10\%$) y no progresiva del filtrado glomerular [213]. Esta complicación consiste en una disfunción tubular y se manifiesta como un síndrome de Fanconi acompañado de una disminución del filtrado glomerular. Es más frecuente cuando coincide con otros factores de riesgo (insuficiencia renal previa o concomitante, diabetes, hipertensión arterial, fármacos nefrotóxicos, edad avanzada, bajo peso corporal y cifras bajas de CD4). La nefrotoxicidad por TDF suele revertir al retirar el fármaco, aunque la reversión puede no ser completa. IDV y ATV, éste último con mucha menor frecuencia, producen nefrolitiasis por depósito tubular de cristales.

4.6.6. Trastornos metabólicos y riesgo cardiovascular

Este grupo de trastornos incluye dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, todos los cuales son más frecuentes con los IP clásicos que con los IP potenciados actualmente utilizados y con los análogos de timidina que con los demás AN. La dislipemia caracterizada por aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol-LDL y, sobre todo, triglicéridos, es la anomalía metabólica que con mayor frecuencia se asocia al TAR. Aunque tradicionalmente se ha relacionado esta dislipemia con los IP, no todos ellos tienen el mismo impacto sobre los lípidos y otros FAR, especialmente los análogos de timidina, que también inducen dislipemia.

Respecto a los IP, diversos ensayos clínicos han revelado que ATV, y FPV, sobre todo sin potenciar, tienen un mejor perfil lipídico; ATV/r, SQV/r y DRV/r presentan perfiles intermedios; mientras que FPV/r, LPV/r y TPV/r tienen perfiles más desfavorables, sobre todo en lo que respecta a los triglicéridos [123, 129, 134, 172].

Los IP pueden disminuir la disponibilidad de la glucosa periférica y la secreción pancreática de insulina de forma aguda y pueden

descompensar o desencadenar una diabetes en pacientes ya diabéticos o en personas predispuestas a serlo. En general, estas alteraciones no se mantienen a medio/largo plazo, por lo que deben existir mecanismos compensadores de las mismas [214]. IDV y RTV a dosis plenas son los que se han relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina [215], mientras que los demás IP parecen tener poco o ningún efecto clínicamente significativo sobre la homeostasis de la glucosa. La diabetes mellitus es menos común y su asociación con los IP no es constante en todos los estudios. El tratamiento con análogos de la timidina (en particular d4T) y ddi, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus [216].

Los inhibidores de la integrasa y los antagonistas del CCR5 tienen un perfil metabólico favorable [137].

Al igual que en la población general, los factores de riesgo tradicionales son los que determinan principalmente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH. En éstos, no obstante, la infección por VIH no controlada y ciertos regímenes de TAR incrementan también dicho riesgo, aunque es muy probable que la contribución de estos últimos sea menor que la de los otros factores anteriormente mencionados.

Además, un análisis de la cohorte D:A:D ha revelado que determinados IP (IDV, LPV/r) están relacionados con un mayor riesgo de infarto de miocardio, que no puede ser exclusivamente justificado por dicha anomalía metabólica. Este mismo estudio ha mostrado también que el uso reciente (últimos seis meses) de ABC o ddi se asocia con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, especialmente en los pacientes que tienen un riesgo cardiovascular más elevado [217].

No obstante, la relación entre ABC e infarto de miocardio es un motivo de controversia, pues, aunque ha sido constatada también en el estudio SMART [106] y en estudios de casos y controles, ni un análisis conjunto de 52 ensayos clínicos aleatorizados que incluían un brazo de tratamiento con ABC ni otros ensayos clínicos y estudios de cohorte han observado tal asociación, así como tampoco ninguna

relación de ABC con potenciales mecanismos patogénicos que pudieran explicarlas.

4.6.7. Anomalías de la distribución de la grasa corporal

El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y de acúmulo de grasa perivisceral y/o en abdomen, mamas y cuello (lipoacumulación).

La lipoatrofia, el efecto adverso más temido por los pacientes, se relaciona particularmente con los análogos de la timidina. Aunque en su aparición pueden influir múltiples factores, las pautas con d4T y ZDV (particularmente junto con IP clásicos y EFV) han evidenciado un mayor riesgo de lipoatrofia y su sustitución por ABC o TDF o por pautas sin AN se asocia a una mejoría de la misma [218-220].

4.6.8. Otros efectos adversos

La osteopenia y la osteoporosis son más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH, pero se desconoce la importancia relativa de los distintos factores implicados, entre los que se incluyen el propio VIH y el TAR.

Aunque el TAR podría jugar un papel patogénico en el desarrollo de estos trastornos los datos disponibles no son concluyentes [221, 222]. Al iniciar el TAR hay un aumento de la osteopenia que posteriormente se recupera en parte. Se ha comparado el efecto de TDF y ABC sobre la densidad mineral ósea y el TDF produce mayor osteopenia de caderas [223].

Por último, EFV es teratogénico, por lo que está contraindicado su uso durante el primer trimestre de la gestación [224].

4.7. Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Las interacciones de los fármacos antirretrovirales (FAR) entre sí o con otros medicamentos son un problema de gran importancia

en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH, ya que sus consecuencias pueden tener una importante repercusión clínica. Las más relevantes suelen ser las interacciones farmacocinéticas, especialmente a nivel del metabolismo de los fármacos. Diferentes sistemas enzimáticos están implicados en dicho metabolismo y en todos ellos pueden producirse interacciones. Los FAR son sustratos de uno o varios de estos sistemas enzimáticos y a la vez pueden comportarse como inductores y/o inhibidores de cualquiera de ellos. La inducción del metabolismo producirá una disminución de las concentraciones del fármaco en el lugar de acción, pudiendo disminuir la eficacia del tratamiento, mientras que la inhibición ocasionará un aumento de las concentraciones con un mayor riesgo de toxicidad.

En general, la inducción se produce por un aumento de la síntesis proteica (enzimas), siendo un proceso lento que requiere días o semanas, mientras que la inhibición suele ser competitiva y se produce de manera rápida, dependiendo de la concentración del inhibidor, pudiendo aparecer los efectos tóxicos de los sustratos en pocas horas.

Dado que ambos mecanismos son diferentes e independientes, algunos fármacos pueden ser inhibidores e inductores al mismo tiempo, predominando uno u otro efecto.

El sistema metabólico más importante es el citocromo P450 (CYP) y su principal isoenzima el CYP3A4. Muchos FAR, especialmente los IP y NN, y muchos otros fármacos que a menudo reciben los pacientes con infección por el VIH, son inhibidores o inductores de diferentes isoenzimas de CYP.

La potente inhibición enzimática que produce RTV se utiliza para potenciar la farmacocinética de otros IP (sustratos de CYP3A4), logrando concentraciones plasmáticas más eficaces y menos susceptibles al efecto inductor de otros fármacos (ej. NN) y al mismo tiempo pautas más simples, con menos restricciones dietéticas. Se están investigando nuevos potenciadores farmacocinéticos que carecen de eficacia antirretroviral, de los cuales el que se encuentra en fases más avanzadas de investigación es el cobicistat (GS-9350). La potenciación ejercida sobre ATV y DRV por 150 mg c/24h de cobicistat fue

similar a la obtenida con 100 mg c/24h de RTV. Cobicistat se está desarrollando fundamentalmente como potenciador del nuevo inhibidor de la integrasa elvitegravir. La formulación QUAD contiene en un sólo comprimido EVT 150 mg/GS-9350 150 mg/FTC 200 mg y TDF 300 mg [225- 230].

Otra vía metabólica es la conjugación de los FAR o de sus metabolitos procedentes de la oxidación del fármaco por el CYP.

Diversos FAR son inductores o inhibidores del complejo enzimático de las uridindifosfato-glucuroniltransferasas (UDPGT) (glucuronización). A menudo los inductores del CYP son también inductores de la UDPGT y los inhibidores del CYP son inhibidores de la UDPGT, pero algunos inhibidores del CYP son inductores de la glucuronización y viceversa.

Cada vez están adquiriendo mayor protagonismo una serie de proteínas transportadoras transmembrana, tales como la glicoproteína-P (P-gp), capaces de alterar la biodisponibilidad de diversos FAR y su distribución por el organismo. Estas proteínas pueden ser inducidas o inhibidas por diversos fármacos. Habitualmente la inducción o la inhibición del CYP y de la P-gp van en el mismo sentido, pero al igual que sucede con la glucuronización ambos efectos pueden ser discordantes.

Según la familia de FAR utilizada nos podemos encontrar con interacciones distintas:

Los AN tienen pocas interacciones metabólicas. ZDV y ABC se glucuronizan. 3TC, FTC, d4T y TDF se eliminan principalmente por vía renal y son poco susceptibles de padecer interacciones metabólicas relevantes. Se ha descrito aumento del riesgo de toxicidad renal al asociar TDF a algunos IP/r [231-233].

En cuanto a los NN, NVP se comporta como inductor del CYP3A y del CYP2B6; EFV es fundamentalmente un inductor del CYP3A4 y de la UGT1A1 [234], aunque *in vitro* se comporta también como inhibidor de éste y de otras isoenzimas del CYP (CYP2C9, 2C19). ETR actúa como sustrato e inductor del CYP3A4 y como inhibidor del CYP2C9 y 2C19 [235].

Por lo que respecta a los IP, RTV es un potente inhibidor de las isoenzimas CYP3A4, 2D6 y también tiene un efecto inductor de varias isoenzimas del CYP (1A2, 3A4, 2B6, 2C9, 2C19) [236], así como de la glucuronización; además es capaz de autoinducir su propio metabolismo. NFV es inhibidor del CYP3A4 y de forma más débil de CYP2C19, 2D6, 1A2 y 2B6; en cambio, es inductor de la glucuronización. IDV es un inhibidor del CYP3A4. SQV es un inhibidor débil del CYP3A4. FPV puede ser inhibidor o inductor del CYP3A4. LPV/r inhibe el CYP3A4 *in vitro* y, en menor proporción, el CYP 2D6; *in vivo* induce su propio metabolismo, los CYP2C9 y 2C19 [237] y la glucuronización. ATV es inhibidor del CYP3A4 y de la UDPGT1A1 (enzima encargado de la glucuronización de la bilirrubina). TPV/r *in vivo* y en estado de equilibrio es un inductor de CYP2C9, CYP1A2 y de la glucuronización e inhibidor del CYP3A4 y 2D6 [238]. Respecto a su efecto sobre la P-gp, los datos sugieren que el efecto neto de la combinación TPV/r en estado de equilibrio es de inducción leve de la P-gp. Debido al efecto antagónico de inhibición del CYP3A4 e inducción de la P-gp, es difícil predecir el efecto neto de TPV/r sobre fármacos que sean sustratos de ambos.

Respecto a los inhibidores del correceptor CCR5, MVC es sustrato de CYP3A4, pero no es inhibidor ni inductor. Los inhibidores e inductores de CYP3A4 alteran los parámetros farmacocinéticos de MVC, recomendándose modificaciones en su dosis dependiendo del fármaco utilizado concomitantemente [239- 242).

El inhibidor de la integrasa, RAL, no es sustrato ni influye en la actividad del CYP. Se metaboliza por glucuronización, sin inhibir ni inducir esta enzima.

Los inhibidores e inductores de UGT1A1 modifican los parámetros farmacocinéticos de RAL, pero en la mayoría de los casos no se recomienda cambio en su dosificación por su amplio margen terapéutico [243].

Por último, respecto a los inhibidores de la fusión, ENF se metaboliza a través de las vías catabólicas de las proteínas y aminoácidos y no es sustrato, ni influye en la actividad de ninguno de los sistemas metabólicos de los otros FAR, por lo que no es susceptible de presentar interacciones metabólicas relevantes.

Debido a que la información científica relacionada con los FAR se renueva constantemente, se recomienda consultar la ficha técnica y la información actualizada de las compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

Algunas interacciones farmacodinámicas son de interés, como el antagonismo en la fosforilación intracelular que se produce entre ZDV y d4T.

Desde el punto de vista de la coinfección con el VHC tiene interés conocer que ribavirina ha mostrado antagonismo *in vitro* con ZDV y d4T. La ribavirina y ddi producen toxicidad mitocondrial y se recomienda evitar esta asociación. En lo posible se evitará también el uso simultáneo de ribavirina con ZDV o d4T por toxicidad hematológica o mitocondrial.

Se recomienda tener presente la posibilidad de interacciones medicamentosas y se debe reseñar en la historia clínica todos los medicamentos, productos naturales y medicinas alternativas, para su evaluación.

4.8. Nuevos antirretrovirales

A pesar de la larga lista de FAR disponibles la imposibilidad de erradicar el VIH, los requerimientos de adherencia, las toxicidades a largo plazo y el desarrollo de resistencias cruzadas entre clases o familias de FAR obligan a buscar nuevos fármacos para el control duradero de la infección por el VIH.

Existen fármacos no comercializados pero en fases avanzadas de investigación: el NN rilpivirina (TMC278) y los inhibidores de la integrasa elvitegravir (EVG) y GSK1349572.

Rilpivirina es un nuevo NN con una eficacia similar a EFV en pacientes sin tratamiento previo y con menor toxicidad sobre sistema nervioso central y un perfil lipídico más favorable, según los datos de un ensayo clínico en fase IIb [244].

Otras ventajas de este fármaco es que tiene una semivida larga que permite su administración una vez al día y presenta una barrera genética más elevada que los NN de primera generación [245].

EVG es un nuevo inhibidor de la integrasa que se administra en dosis de 125 mg/día potenciado con 100 mg de RTV [246]. Tiene el inconveniente de presentar resistencia cruzada con RAL. En un estudio de búsqueda de dosis, parcialmente ciego y con resultados a 48 semanas se está evaluando la no inferioridad de EVG frente a un IP/r en pacientes con infección por VIH con experiencia previa a otros FAR [247].

Están en marcha estudios con una formulación cuádruple (QUAD) que incluye TDF, FTC, EVG y un nuevo potenciador llamada cobicistat (GS- 9350) [225].

El S/GSK 1349572 es un inhibidor de la integrasa de nueva generación con un perfil de resistencias diferente a RAL y que presenta actividad *in vitro* frente a cepas de VIH resistentes a RAL [248].

El desarrollo del antagonista del correceptor CCR5 vicriviroc se ha suspendido por falta de eficacia [249].

También están en fase relativamente avanzada de investigación los inhibidores de la maduración [250] (bevirimat) y hay avances potenciales dentro de las familias existentes como inhibidores de la transcriptasa inversa con un nuevo mecanismo de acción o inhibidores de la fusión de semivida prolongada. Es probable que en pocos años aumente de forma considerable el arsenal terapéutico frente a la infección por el VIH.

C. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE VIH

1. Objetivos de la Atención Farmacéutica al paciente VIH

Como ya se ha comentado, la Atención Farmacéutica es el procedimiento asistencial por medio del cual el farmacéutico busca, detecta y previene o soluciona los problemas relacionados con la medicación (PRM) de un determinado paciente, con la finalidad de mejorar el resultado terapéutico en el paciente. Este es un planteamiento muy amplio que se puede abordar, y de hecho se está abordando, mediante diferentes actividades en las diferentes secciones de la Farmacia Hospitalaria. Las Unidades de Pacientes Externos tienen la característica diferencial de tener acceso directo al paciente, siendo éste el usuario directo de su actividad. Esta realidad es al mismo tiempo una gran responsabilidad y una oportunidad de intervención directa con el paciente [251].

La Atención Farmacéutica en el área del paciente con VIH ha experimentado una notable evolución en los últimos años, pasando desde la mera dispensación de antirretrovirales tras la circular de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Bienestar Social, Prosereme V [1], hasta el desarrollo de actividades más clínicas y una mayor participación en la toma de decisiones terapéuticas en la actualidad [252-254].

Las intervenciones farmacéuticas deben estar dirigidas a mejorar la calidad de vida de los pacientes, lo que solo se puede conseguir con un abordaje multidisciplinar e individualizado [255].

En los últimos años, han sido varios los trabajos publicados en los que se hacía hincapié en la importancia y el beneficio de la intervención farmacéutica en este tipo de pacientes, tanto para la mejora de la adherencia y los resultados clínicos como en su marcado coste-efectividad [256].

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria elaboró en 2001 el documento «Modelo de Atención Farmacéutica al paciente VIH» [257] con la idea de ayudar a realizar un adecuado control clínico del paciente mediante el uso correcto de los fármacos, identificando actividades prioritarias como la información, el estímulo y reforzamiento de la adherencia, elementos que siguen estando plenamente vigentes en la actualidad. En este documento se presentaban como retos el contacto directo con el paciente, la integración del farmacéutico en el equipo asistencial y el adecuado control y seguimiento de la terapia antirretroviral tanto desde el punto de vista clínico como económico.

Las estrategias de intervención más desarrolladas en las unidades de pacientes externos dirigidas al paciente VIH son: mejorar adherencia, informar y contrarrestar posibles efectos adversos y evitar interacciones medicamentosas.

La adhesión incorrecta al tratamiento antirretroviral (TAR) es la primera causa de fracaso terapéutico, relacionada no sólo con una mala respuesta virológica, sino también con una peor reconstitución inmune y un mayor riesgo de mortalidad. El control de la adhesión debe realizarse por un equipo multidisciplinario y en él deben estar implicados no sólo el médico, sino también el personal de enfermería, los profesionales de apoyo psicológico y los farmacéuticos de hospital [19, 252, 254, 258].

En la actualidad los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral es la principal causa de discontinuación de este tipo de terapia, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual [259, 260].

El farmacéutico que realiza esta labor debe saber interpretar estos efectos adversos, dar una información precisa al paciente tanto del tratamiento farmacológico como no farmacológico del mismo

y realizar un seguimiento farmacoterapéutico correcto donde se establezcan claramente los criterios de derivación a las consultas médicas.

En este sentido, el grupo de trabajo VIH de la SEFH ha elaborado un documento que establece unas líneas básicas para que el farmacéutico de hospital realice una labor uniforme y clara en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral, recomendaciones de gran utilidad para el desarrollo diario de nuestra actividad [254].

Respecto a las interacciones farmacológicas hay que destacar que el aumento de la esperanza de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha convertido esta enfermedad en una patología crónica, lo que ha propiciado la aparición en esta población de comorbilidades, algunas relacionadas con la edad, que junto con otras patologías relacionadas con el VIH y las propias infecciones oportunistas, han convertido al paciente infectado por VIH en un paciente que requiere múltiples tratamientos y por tanto en un paciente polimedicado [261, 262].

La propia idiosincrasia de los antirretrovirales (muchos de ellos inductores o inhibidores enzimáticos) y del resto de medicación concomitantemente prescrita hace que las interacciones farmacológicas puedan ser frecuentes en este tipo de pacientes.

Varios estudios han descrito que se producen interacciones farmacológicas clínicamente relevantes en el 20-30% de los pacientes tratados para el VIH [263-266].

La relevancia de estas interacciones se justifica porque pueden producir aumento de la toxicidad o disminuciones de la eficacia de los fármacos implicados que, hablando de antirretrovirales, puede significar el abandono del tratamiento por efectos adversos o la aparición de mutaciones de resistencia que pueden conllevar fracaso del tratamiento y pérdidas de opciones terapéuticas para los pacientes. Se deben evitar o tener precaución en la combinación de antirretrovirales con ciertos grupos terapéuticos y priorizar alternativas [267-272].

Como se ha comentado, la mayoría de los pacientes necesitan comedificación y algunos de ellos son pacientes polimedicados; por otro lado este colectivo es muy aficionado a la utilización de productos sin receta, a las hierbas medicinales y suplementos nutricionales. Además ciertos pacientes también utilizan habitualmente drogas de abuso [262].

2. Experiencia en Atención Farmacéutica en el Hospital Miguel Servet

En el área de pacientes externos del hospital Miguel Servet, se han realizado, con la colaboración de la unidad de enfermedades infecciosas, estudios relacionados tanto con la medida de la efectividad y seguridad de los tratamientos antirretrovirales, como con la adherencia y detección de interacciones [273-296].

Respecto a la adherencia de los pacientes atendidos en el servicio de farmacia del hospital Miguel Servet, se determinó el porcentaje de pacientes adherentes mediante dos métodos indirectos de medida (registro de dispensación y el cuestionario SMAQ validado en población española), resultando un 78% adherentes según registro de dispensaciones y un 56% según el cuestionario. Se comparó el grado de adherencia con el éxito del tratamiento ($CV < 50$ copias/ml) y se concluyó que el registro de dispensación es un método factible para valorar la adherencia de los pacientes en relación con su repercusión clínica, si bien es necesario su combinación con sistemas de entrevista-cuestionario que ratifiquen la verdadera adherencia al tratamiento del paciente, mientras que el cuestionario SMAQ debería adaptarse a las estrategias actuales de tratamiento ya que sus resultados minimizan la adherencia. Se correlacionó mayor adherencia a mayor edad, mejor estado inmunológico, menos medicación concomitante y pautas de TAR dosificadas en QD de ≤ 3 comp [287].

En el campo de las interacciones, se desarrolló un estudio [288, 296] cuyos objetivos eran: cuantificar y analizar posibles interacciones entre fármacos antirretrovirales y otras sustancias administradas en pacientes VIH, así como conocer la opinión de los pacientes sobre la influencia de los productos de herboristería en su tratamiento,

y diseñar estrategias para prevenir dichas interacciones. Para ello se realizó una encuesta sobre los fármacos y productos de herboristería que tomaba el paciente de forma habitual u ocasional. Los resultados obtenidos indican que un 86% de los pacientes encuestados tomaban junto con el TAR otros productos o fármacos, analizando estas asociaciones se encontró que el 58% de los pacientes presentaban interacciones catalogadas según la bibliografía como contraindicadas/no recomendada o potenciales que puedan justificar cambio de dosis o monitorización, de ellas un 86% de las consideradas potenciales y un 14% contraindicadas; se evidenciaron más interacciones en pacientes tratados con el grupo de inhibidores de la proteasa y los fármacos antirretrovirales más implicados fueron ritonavir, lopinavir y efavirenz; y del resto de fármacos, metadona, ibuprofeno, omeprazol y atorvastatina. Respecto al segundo objetivo sobre la percepción que tienen los pacientes de los productos de herboristería, un 48% piensan que estos productos no actúan como medicamentos y en un 59% que no pueden alterar el tratamiento antirretroviral; mostrándose una tendencia a tomar productos de herboristería en pacientes que opinan que son inocuos. Se constató la necesidad de la implicación del farmacéutico en el conocimiento de la terapia global del paciente y la comunicación directa con el médico para la información de posibles interacciones, por lo que se propone la formación del personal sanitario y de los pacientes como mejor estrategia para minimizar la aparición de interacciones. Con el fin de prevenir estas interacciones se realizan sesiones informativas al personal clínico implicado y se ha confeccionado un díptico formativo dirigido al paciente.

Desde el área de pacientes externos se colabora con la unidad de enfermedades infecciosas en la detección de pacientes que no acuden a las revisiones clínicas. Mediante el proceso de dispensación, el farmacéutico se encuentra en una posición ideal para informar al paciente, enfatizar en la importancia de la adherencia y para alertar al médico de posibles pérdidas de seguimiento clínico, pérdidas que se han relacionado con una mayor mortalidad.

También desde esta área se lidera un proyecto de mejora de la calidad seleccionado por el Servicio Aragonés de Salud dentro del

programa de apoyo a iniciativas de mejora durante los años 2007-2011, dirigido a la Atención Farmacéutica en la unidad de pacientes externos a pacientes VIH+, cuyo objetivo principal es conseguir mediante la información y formación del paciente VIH una elevada adherencia al TAR y disminuir los problemas relacionados con la terapia antirretroviral mediante la prevención de las interacciones de mayor relevancia clínica, además de conocer las expectativas de los pacientes atendidos en el área de externos.

Para finalizar, resaltar que debido a este cambio de orientación de nuestra profesión en los últimos años, los farmacéuticos de hospital y en concreto en el área de pacientes externos nos enfrentamos a la necesidad de establecer una relación totalmente diferente, incluso nueva, con el paciente. Realizar atención farmacéutica de manera directa y eficaz sigue siendo, actualmente, uno de los mayores retos y nos exige establecer en el marco asistencial una relación de responsabilidad [251].

He dicho.

D. BIBLIOGRAFÍA

1. Prosereme V. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Bienestar Social. Circular 12/91 de 17 de Abril.
2. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 (3): 209.e1-e103.
3. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Disponible: <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/epidemiology/>.
4. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2008. Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC). Disponible en: www.ecdc.europa.eu.
5. Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología. Disponible: www.isciii.es.
6. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible: www.msps.es.
7. Delgado Vázquez R. Aspectos virológicos de la infección por VIH/SIDA. Master Propio Internacional on-line. Seguimiento Farmacoterapéutico al paciente 1.ª ed 2009-2010 VIH/SIDA. Granada: Universidad de Granada. 2010.
8. Letvin NL, Walker BD. Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections. *Nature Med* 2003; 7: 861-866.

9. Pitcher, CJ. HIV-1-specific CD4+ T cells are detectable in most individuals with active HIV 1 infection, but decline with prolonged viral suppression. *Nature Med* 1999; 5: 518-525.
10. Coiras M, López-Huertas MR, Pérez-Olmeda M and Alcamí J. *Nature Rev. Microbiol* 2009.
11. Richman DD, Margolis DM, Delaney M, Greene WC, Hazuda D, Pomerantz RJ. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science*. 2009; 323: 1304-7.
12. Alcamí J, Joseph Munne J, Muñoz-Fernández MA, Esteban M. Present situation in the development of a preventive HIV vaccine. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 2: 5-14.
13. McMichael A, Hanke T. HIV vaccines 1983-2003. *Nat Med* 2003; 9: 874-80.
14. Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento antirretroviral del adulto, Madrid; Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
15. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Te-lenti A et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304 (3): 321-333.
16. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009. Disponible en: www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.
17. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352 (9142): 1725-30.
18. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338 (13): 853-60.

19. Knobel H, Polo R, Escobar I, (Coordinadores). Recomendaciones Gesida / SEFH / PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Actualización junio de 2008). Disponible en: www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyr2008_adherenciaTAR.pdf.
20. Sterne JA, May M, Costagliola D, de WF, Phillips AN, Harris R et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373 (9672): 1352-1363.
21. Jaén A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47 (2): 212-220.
22. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277 (5322): 112-6.
23. Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis* 1996; 173 (2): 321-9.
24. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004; 170 (2): 229-238.
25. Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, Brun-Vezinet F, Clotet B, Hammer SM et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (2): 266-285.
26. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999; 5 (5): 512-7.
27. Josefsson L, Dahl V, Palmer S. Can HIV infection be eradicated through use of potent antiviral agents? *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23 (6): 628-632.

28. García F, de LE, Plana M, Castro P, Mestre G, Nomdedeu M et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36 (2): 702-713.
29. Plana M, García F, Gallart T, Miro JM, Gatell JM. Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1 disease. Immunology Study Group of Spanish EARTH-1 Study. *Lancet* 1998; 352 (9135): 1194-5.
30. Landon BE, Wilson IB, McInnes K, Landrum MB, Hirschhorn LR, Marsden PV et al. Physician specialization and the quality of care for human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 2005; 165 (10): 1133-1139.
31. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351 (9117): 1682-6.
32. Kostense S, Raaphorst FM, Notermans DW, Joling J, Hooibrink B, Pakker NG et al. Diversity of the T-cell receptor BV repertoire in HIV-1-infected patients reflects the biphasic CD4+ T-cell repopulation kinetics during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12 (18): 235-40.
33. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999; 13 (6): 35-43.
34. Brambilla D, Reichelderfer PS, Bremer JW, Shapiro DE, Hershov RC, Katzenstein DA et al. The contribution of assay variation and biological variation to the total variability of plasma HIV-1 RNA measurements. The Women Infant Transmission Study Clinics. Virology Quality Assurance Program. *AIDS* 1999; 13 (16): 2269-79.
35. López A, Caragol I, Candeias J, Villamor N, Echaniz P, Ortuno F et al. Enumeration of CD4(+) T-cells in the peripheral blood of HIV-infected patients: an interlaboratory study of the FACSCount system. *Cytometry* 1999; 38 (5): 231-237.

36. Siliciano RF. Scientific rationale for antiretroviral therapy in 2005: viral reservoirs and resistance evolution. *Top HIV Med* 2005; 13 (3): 96-100.
37. Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco J, Jr., Moore RD, Gallant JE et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (7): 1030-1037.
38. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998; 12 (13): 1619-24.
39. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, Staszewski S, Perrin L, Miller V et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16 (14): 1967-9.
40. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med* 1996; 2 (6): 625-9.
41. Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *AIDS* 2001; 15 (Suppl 5): 171-81.
42. 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 (4): 473-8.
43. González de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002; 16 (2): 290-1.
44. González-Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, González-Lahoz J, Soriano V. Short communication: liver toxicity of lopinavir-containing regimens in HIV-infected patients with or without hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20 (7): 698-700.
45. Gutiérrez F, Padilla S, Navarro A, Masia M, Hernández I, Ramos J et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33 (5): 594-600.

46. González de Requena D, Blanco F, García-Benayas T, Jimenez-Nacher I, González-Lahoz J, Soriano V. Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir. *AIDS Patient Care STDS* 2003; 17 (9): 443-445.
47. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, González de Requena D, Rodríguez-Albarino A, González-Lahoz J et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (3): 430-432.
48. Gutiérrez F, Navarro A, Padilla S, Antón R, Masía M, Borrás J et al. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy, using plasma drug level monitoring. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (11): 1648-1653.
49. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90 (9): 4171-5.
50. Drake JW, Charlesworth B, Charlesworth D, Crow JF. Rates of spontaneous mutation. *Genetics* 1998; 148 (4): 1667-86.
51. Mansky LM, Temin HM. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. *J Virol* 1995; 69 (8): 5087-94.
52. 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 (6510): 123-6.
53. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373 (6510): 117-22.
54. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267 (5197): 483-9.
55. 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 (5255): 1582-6.
56. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267 (5197): 483-9.

57. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, Schipper P, de Jong D, Collis P et al. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995; 171 (6): 1411-9.
58. Molla A, Korneyeva M, Gao Q, Vasavanonda S, Schipper PJ, Mo HM et al. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nat Med* 1996; 2 (7): 760-6.
59. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM et al. Update of drug resistance mutations in HIV-1: Fall 2006. *Top HIV Med* 2006; 14 (3): 125-130.
60. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (1): 113-128.
61. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, Higgins N, Robinson L, Kelly DV et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (3): 387-396.
62. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358 (6): 568-579.
63. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 coreceptors—central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20 (1): 111-126.
64. Stekler J, Collier A. Treatment of primary HIV. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4 (1): 81-87.
65. Pilcher CD, Eron JJ, Jr., Galvin S, Gay C, Cohen MS. Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. *J Clin Invest* 2004; 113 (7): 937-945.
66. Kassutto S, Rosenberg E. Primary HIV Type 1 Infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1452-1458.
67. Weintrob AC, Giner J, Menezes P, Patrick E, Benjamin DK, Jr., Lennox J et al. Infrequent diagnosis of primary human immu-

- odeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings. *Arch Intern Med* 2003; 163 (17): 2097-2100.
68. Miro JM, Sued O, Plana M, Pumarola T, Gallart T. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por el VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22 (10): 643-659.
 69. Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, von Sydow M, Flamholz L, Blaxhult A et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. *AIDS* 2000; 14 (15): 2333-9.
 70. Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS* 2004; 18 (5): 709-718.
 71. Kinloch-de LS. Treatment of acute HIV-1 infection: is it coming of age? *J Infect Dis* 2006; 194 (6): 721-724.
 72. Paul S, Gilbert HM, Ziecheck W, Jacobs J, Sepkowitz KA. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13 (3): 415-8.
 73. Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, Johnson MA, Pradier C, Gill MJ et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med* 2006; 166 (5): 521-528.
 74. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146 (2): 87-95.
 75. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372 (9635): 293-299.
 76. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46 (1): 72-77.
 77. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA et al. Use of changes in plasma levels of human im-

- munodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177 (1): 40-7.
78. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126 (12): 946-54.
 79. The SMART Study Group. Major Clinical Outcomes in Antiretroviral Therapy (ART)-Naive Participants and in Those Not Receiving ART at Baseline in the SMART Study. *J Infect Dis* 2008; 197 (8): 1133-1144.
 80. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360 (18): 1815-1826.
 81. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 257-265.
 82. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008; 22 (16): 2143-2153.
 83. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucci M et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23 (13): 1743-1753.
 84. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008; 300 (1): 51-59.
 85. May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007; 21 (9): 1185-1197.
 86. Brañas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, López-Bernaldo de Quiros JC, Miralles P, Cosin J et al. The eldest of older adults living with HIV: response and adherence to highly active antiretroviral therapy *Am J Med* 2008; 121 (9): 820-824.

87. Bartlett JA, Fath MJ, DeMasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS* 2006; 20 (16): 2051-2064.
88. Gatell JM, Clotet B, Mallolas J, Podzamczar D, Miró JM. *Guía Práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: Antares; 2010.
89. Coffey S. HIV InSite Knowledge Base. Antiretroviral drug profiles. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=ar-drugs>.
90. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesús E, Suleiman JM, Miller MD et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292 (2): 191-201.
91. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesús E, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47 (1): 74-78.
92. DeJesús E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (7): 1038-1046.
93. Moyle GJ, DeJesús E, Cahn P, Castillo SA, Zhao H, Gordon DN et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38 (4): 417-425.
94. Podzamczar D, Ferrer E, Sánchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C et al. Less lipotrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(2): 139-147.
95. Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination

- therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292 (2): 180-189.
96. Berenguer J, González J, Ribera E, Domingo P, Santos J, Miralles P et al. Didanosine, lamivudine, and efavirenz versus zidovudine, lamivudine, and efavirenz for the initial treatment of HIV type 1 infection: final analysis (48 weeks) of a prospective, randomized, noninferiority clinical trial, GESIDA 3903. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (8): 1083-1092.
 97. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2293-2303.
 98. Shafer RW, Smeaton MS, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D' Aquila RT et al. Comparison of fourdrug regimens and pairs of sequential three-drugs regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2304-2315.
 99. Campbell T, Smeaton L, De Gruttola V, (for ACTG A5175 study group). PEARLS (ACTG A5175): a multinational study of didanosine-EC, emtricitabine and atazanavir vs. co-formulated zidovudine/lamivudine and efavirenz for initial treatment of HIV-1 infection. 17th International AIDS Conference, Mexico DF, 3- 8 August 2008. Abstract THAB0404.
 100. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23 (12): 1547-1556.
 101. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir/emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009; 361 (23): 2230-2240.
 102. Daar E, Tiemey C, Fischl MA, Collier A, Mollan K, Budhathoki C, et al. ACTG 5202: Final results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in treatment-naive HIV-infected patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 27-March 2 2010. Abstract 59LB.

103. Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of firstline boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. *HIV Med* 2009; 10 (9): 527-535.
104. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55 (1): 49-57.
105. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D: A: D study: a multicohort collaboration. *Lancet* 2008; 371 (9622): 1417-1426.
106. The SMART-INSIGHT and the D: A: D Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22 (14): F17-F24.
107. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D: A: D study: a multicohort collaboration. *Lancet* 2008; 371 (9622): 1417-1426.
108. The SMART-INSIGHT and the D: A: D Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22 (14): F17-F24.
109. Lockman S, Hughes MD, McIntyre J, Zheng Y, Chipato T, Conradie F et al. Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure. *N Engl J Med* 2010; 363 (16): 1499-1509.
110. McIntyre J, Hughes M, Mellors J, Zheng Y, Hakim J, Asmelash A, et al. Efficacy of ART with NVP+TDF/FTC vs LPV/r+TDF/FTC among antiretroviral naïve women in Africa: OCTANE trial 2/ACTG A5208. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 27-March 2 2010. Abstract 153LB.

111. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009; 361 (23): 2230-2240.
112. Daar E, Tiemey C, Fischl MA, Collier A, Mollan K, Budhathoki C, et al. ACTG 5202: Final results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in treatment-naive HIV-infected patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 27-March 2 2010. Abstract 59LB.
113. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 358 (20): 2095-2106.
114. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341 (25): 1865-73.
115. Montaner JS, Schutz M, Schwartz R, Jayaweera DT, Burnside AF, Walmsley S et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. *MedGenMed* 2006; 8 (2): 36.
116. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodríguez A, Liao Q et al. Long-term results of initial therapy with abacavir and Lamivudine combined with Efavirenz, Amprenavir/Ritonavir, or Stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 (3): 284-292.
117. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Del-fraissy JF et al. Comparison of oncedaily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36 (5): 1011-1019.
118. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer III WA et al. Triple-Nucleoside Regimens versus Efavirenz-Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2004; 350: 1850-1861.
119. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with

- regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363 (9417): 1253-1263.
120. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998 Apr 30; 338 (18): 1281-92.
 121. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346 (26): 2039-2046.
 122. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzamczer D, Rubio R et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50 (5): 474-481.
 123. Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr., Estrada V, DeJesús E, Staszewski S et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368 (9534): 476-482.
 124. Rodríguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE et al. The NEAT Study: A 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35 (1): 22-32.
 125. Gathe JC, Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, DeJesús E et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004; 18 (11): 1529-1537.
 126. Gathe JC, Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, DeJesús E et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004; 18 (11): 1529-1537.
 127. Ruane PJ, Lubber AD, Wire MB, Lou Y, Shelton MJ, Lancaster CT et al. Plasma amprenavir pharmacokinetics and tolerability following administration of 1,400 milligrams of fosamprenavir once daily in combination with either 100 or 200 milligrams of ritonavir in

- healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (2): 560-565.
128. Ortiz R, DeJesús E, Khanlou H, Voronin E, van LJ, Andrade-Villanueva J et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008; 22 (12): 1389-1397.
129. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM et al. Once-daily darunavir/ ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009; 23 (13): 1679-1688.
130. Orkin C, DeJesús E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Van de Castele T, et al. ARTEMIS: 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir vs lopinavir/r in treatment-naïve HIV-1-infected adults. 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, November 7-11 2010. Abstract P3.
131. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50 (4): 367-374.
132. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47 (2): 161-167.
133. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzamczek D, Rubio R et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50 (5): 474-481.
134. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53 (3): 323-332.

135. Carter NJ, Keating GM. Maraviroc. *Drugs* 2007; 67: 2277-2288; Saag M, Ive P, Heera J, Tawadrous M, DeJesús E, Clumeck N, et al. A multicenter, randomized, doubleblind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine / lamivudine), for the treatment of antiretroviral naïve patients infected with R5 HIV-1: week 48 results of the MERIT study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, July 22-25 2007. Abstract WESS104.
136. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, Tawadrous M, Saag M, DeJesús E et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2010; 201 (6): 803-813.
137. Lennox JL, DeJesús E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374 (9692): 796-806.
138. Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, Johnson MA, Pradier C, Gill MJ et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med* 2006; 166(5): 521-528.
139. Llibre JM, Schapiro JM, Clotet B. Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virological failure. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (6): 872-881.
140. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Clotet B, Mocroft A, Ruiz L, Kirk O et al. Detection of HIV drug resistance during antiretroviral treatment and clinical progression in a large European cohort study. *AIDS* 2008; 22 (16): 2187-2198.
141. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133 (1): 21-30.

142. Chesney MA, Ickovics J, Hecht FM, Sikipa G, Rabkin J. Adherence: a necessity for successful HIV combination therapy. *AIDS* 1999; 13 (Suppl A): 271-8.
143. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS* 1999; 13 (9): 1099-107.
144. Shet A, Berry L, Mohri H, Mehandru S, Chung C, Kim A et al. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41 (4): 439-446.
145. Yerly S, von W, V, Ledergerber B, Boni J, Schupbach J, Burgisser P et al. Transmission of HIV-1 drug resistance in Switzerland: a 10-year molecular epidemiology survey. *AIDS* 2007; 21 (16): 2223-2229.
146. Lampe FC, Johnson MA, Lipman M, Loveday C, Youle M, Ransom D et al. Viral breakthrough after suppression with highly active antiretroviral therapy: experience from 233 individuals with viral loads of less than 50 copies/ml followed for up to 4 years. *AIDS* 2003; 17 (5): 768-70.
147. Phillips AN, Miller V, Sabin C, Cozzi Lepri A, Klauke S, Bickel M et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. *AIDS* 2001; 15 (18): 2379-84.
148. Mira JA, Macías J, Nogales C, Fernández-Rivera J, García-García JA, Ramos A et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther* 2002; 7 (4): 251-256.
149. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57 (5): 803-805.
150. García-Gasco P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Vispo E et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infec-

ted patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (3): 699-704.

151. Berenguer J, Ribera Santasusana J, Rubio R, Miralles P, Mahillo B, Téllez M, López Aldeguer J, Valencia E, Santos J, Rodríguez Arrondo FJ, GESIDA Lymphoma Study Group. Characteristics and outcome of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in patients treated with HAART. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, February 5-8, 2006. Abstract 829.
152. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369 (9568): 1169-1178.
153. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359 (4): 355-365.
154. Elzi L, Hirsch HH, Battegay M. Once-daily directly observed therapy lopinavir/ritonavir plus indinavir as a protease inhibitor-only salvage therapy in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a pilot study. *AIDS* 2006; 20 (1): 129-131.
155. Mitty J, Mwamburi D, Macalino G, Caliendo A, Bazerman L, Flanigan T. Improved virologic outcomes and less HIV resistance for HAART-experienced substance users receiving modified directly observed therapy: results from a randomized controlled trial. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, February 5-8, 2006. Abstract 622a.
156. Palella F, Armon C, Cmiel J, Buchacz K, Novak R, Moorman A, et al. Enhanced survival associated with use of HIV susceptibility testing among HAART-experienced patients in the HIV Outpatient Study (HOPS). 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, February 5-8, 2006. Abstract 654.
157. Paredes R, Lalama CM, Ribaud HJ, Schackman BR, Shikuma C, Giguel F et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis* 2010; 201 (5): 662-671.

158. García F, Pérez-Cachafeiro S, Guillot V, Álvarez M, Pérez P, Pérez-Elías MJ, et al. Transmisión de resistencias primarias y distribución de subtipos del VIH-1 en la cohorte española de pacientes naive (CoRIS). 2.º Congreso de Gesida, Madrid, 30 Noviembre-3 diciembre 2010. Abstract OR-11.
159. Lawrence J, Huppler HK, Coakley E, Bates M, Weidler J, Lie Y, et al. Antiretroviral phenotypic susceptibility score as a predictor of treatment response in persons with multi-drug-resistant HIV-1. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, February 5-8, 2006. Abstract 651.
160. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, Bonora S, Sinicco A, Di Garbo A et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *AIDS* 2002; 16 (15): 2081-3.
161. Best BM, Goicoechea M, Witt MD, Miller L, Daar ES, Diamond C et al. A randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naive and —experienced HIV-1— infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46 (4): 433-442.
162. Shafer RW, Stevenson D, Chan B. Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase and Protease Sequence Database. *Nucleic Acids Res* 1999; 27 (1): 348-52.
163. Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (5): 712-722.
164. Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, Conradie F, Domingo P, Lupo S et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naive, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med* 2008; 9 (10): 883-896.
165. Llibre JM. First-line boosted protease inhibitor-based regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients-making a good thing better. *AIDS Rev* 2009; 11 (4): 215-222.

166. Wainberg MA, Turner D. Resistance issues with new nucleoside/nucleotide backbone options. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37 (Suppl 1): S36-S43.
167. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B et al. Durable efficacy of tipranavir/ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006; 368 (9534): 466-475.
168. Pozniak A, Jayaweera D, Hoy J, de Meyer S, De Paeppe E, Tomaka F, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients at 96 weeks in the POWER 1 and 2 trials. 11th European AIDS Conference, Madrid, October 24-27 2007. Abstract P7.2/07.
169. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370 (9581): 49-58.
170. Lathouwers E, de la Rosa G, Van de Castele T, De Doncker P, Spinosa-Guzman S, De Meyer S, et al. 48-week resistance and efficacy subgroup analysis of once- versus twice-daily darunavir/ritonavir in ODIN. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, September 12-15 2010. Abstract H-1811.
171. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9581): 39-48.
172. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9581): 29-38.

173. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348 (22): 2175-85.
174. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348 (22): 2186-95.
175. Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broadspectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (11): 4721-4732.
176. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesús E, Horban A et al. Maraviroc for Previously Treated Patients with R5 HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2008; 359 (14): 1429-1441.
177. Ashmuth D, Goodrich J, Cooper D, et al. CD4+ cell restoration after 48 weeks in the maraviroc treatment- experienced trials MOTIVATE 1 and 2. 17th International AIDS Conference, Mexico DF, 3-8 August 2008. Abstract TUPE0050.
178. Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina I, Hoepelman AIM, Lampiris H et al. Subgroup Analyses of Maraviroc in Previously Treated R5 HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2008; 359 (14): 1442-1455.
179. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359 (4): 339-354.
180. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martín JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002; 16 (2): 201-7.
181. Kousignian I, Abgrall S, Grabar S, Mahamat A, Teicher E, Rouveix E et al. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and

- profound immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (2): 296-304.
182. Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, Liegler T, Aweeka F, Petropoulos CJ et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005; 192 (9): 1537-1544.
183. Eron J, Andrade J, Zajdenverg R, Workman C, Cooper D, Young B, et al. Switching from stable lopinavir/ ritonavir-based to raltegravir-based combination ART resulted in a superior lipid profile at week 12 but did not demonstrate non-inferior virologic efficacy at week 24. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, February 8-11 2009. Abstract 70aLB.
184. Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Munoz R, Portilla J, Pasquau J et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51 (2): 147-152.
185. Pulido F, Matarranz M, Rodríguez-Rivera V, Fiorante S, Hernando A. Boosted protease inhibitor monotherapy. What have we learnt after seven years of research? *AIDS Rev* 2010; 12 (3): 127-134.
186. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fälkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, Pulido F, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir monotherapy shows non-inferior efficacy to standard HAART, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, July 19-22 2009. Abstract TUAB106-LB.
187. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P et al. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. *AIDS* 2007; 21 (3): 367-369.
188. Sension M, Andrade Neto JL, Grinsztejn B, Molina JM, Zavala I, González-García J et al. Improvement in lipid profiles in antiretroviral-experienced HIV-positive patients with hyperlipidemia after a switch to unboosted atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51 (2): 153-162.

189. Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, Pedrol E, Ribera E, Viciano P et al. Safety and efficacy of oncedaily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther* 2004; 9 (3): 335-342.
190. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, van WE, Antunes F, Leen C et al. Efficacy and safety of atazanavirbased highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (11): 1484-1492.
191. DeJesús E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51 (2): 163-174.
193. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50 (5): 529-536.
194. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30 (1): 105-110.
195. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB, Glazier RH. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev Issue 3*. Art. No.: CD001442. DOI: 10.1002/14651858.CD001442.pub2.
196. Pardi GR, Nunes MA, Preto R, Canassa PG, Correia D. Profile of adherence to highly active antiretroviral therapy of patients older than 50 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52 (2): 301-303.
197. Ettenhofer ML, Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula R, Ullman J, Lam M et al. Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17 (4): 281-290.

198. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (6): 865-72.
199. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldra A, Rovira T, Viladrich C et al. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: the SERAD (Self-Reported Adherence) Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23 (10): 1166-1175.
200. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16 (4): 605-613.
201. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133 (1): 21-30.
202. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (7): 939-941.
203. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C et al. Similar adherence rates favour different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (1): 158-163.
204. Knobel H, Urbina O, González A, Sorli ML, Montero M, Carmona A et al. Impact of different patterns of nonadherence on the outcome of highly active antiretroviral therapy in patients with long-term followup. *HIV Med* 2009; 10 (6): 364-369.
205. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med* 2007; 146 (8): 564-573.
206. Nelson M, Girard PM, DeMasi R, Chen L, Smets E, Sekar V et al. Suboptimal adherence to darunavir/ ritonavir has minimal effect on efficacy compared with lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-infected patients: 96 week ARTEMIS data. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (7): 1505-1509.

207. Maggiolo F, Airoldi M, Kleinloog HD, Callegaro A, Ravasio V, Arici C et al. Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in N. HIV Clin Trials 2007; 8 (5): 282-292.
208. Simoni JM, Amico KR, Smith L, Nelson K. Antiretroviral adherence interventions: translating research findings to the real world clinic. Curr HIV/AIDS Rep 2010; 7 (1): 44-51.
209. Falco V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miro JM, Domingo P et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. Clin Infect Dis 2002; 34 (6): 838-46.
210. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. Clin Ther 2001; 23 (10): 1603-1614.
211. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, Richter C, Van Der Ende ME, Brinkman K et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naive patients: the ATHENA cohort study. Clin Infect Dis 2008; 46 (6): 933-940.
212. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Goodkin K, Tashima K et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. Ann Intern Med 2005; 143 (10): 714-721.
213. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naive HIV-1- infected patients. HIV Clin Trials 2007; 8 (3): 164-172.
214. Blumer RM, van Vonderen MG, Sutinen J, Hassink E, Ackermans M, van Agtmael MA et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. AIDS 2008; 22 (2): 227-236.
215. Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase

- inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2005; 19 (13): 1375-1383.
216. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM, Hrovat M, Farrar CT, Frontera W et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292 (6): E1666-E1673.
 217. Lundgren JD, Reiss P, Worms S, Weber R, El-Sadr W, De Wit S, et al. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI classes: The D: A: D study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, February 8-11 2009. Abstract 44LB.
 218. Polo R, Galindo MJ, Martínez E, Álvarez J, Arévalo JM, Asensi V et al. Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (2): 96-117.
 219. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Pérez-Elías MJ, Sánchez-de la RR et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS* 2006; 20 (10): 1407-1414.
 220. Madruga JR, Cassetti I, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Holmes CB et al. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials* 2007; 8 (6): 381-390.
 221. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (8): 937-946.
 222. Grupo de expertos del Plan Nacional sobre el Sida y Gesida. Documento de consenso sobre alteraciones osteoarticulares en la infección por el VIH (Junio 2010). Disponible en: www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2010-altoseas.pdf (Acceso 14.12.2010).

223. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, van WE et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (8): 963-972.
224. Dear Health Care Provider. Important Change in SUSTIVA® (efavirenz) Package Insert. Change from Pregnancy Category C to D. Bristol-Myers Squibb Company. March 2005.
225. Cohen C, Shamblaw D, Ruane P, Lion R, DeJesús E, Liu H, et al. Single-tablet, fixed-dose regimen of elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/GS-9350 achieves a high rate of virologic suppression and GS-9350 is an effective booster. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 27-March 2 2010. Abstract 58LB.
226. German P, Warren D, West S, Hui J, Kearney BP. Pharmacokinetics and bioavailability of an integrase and novel pharmacoenhancer-containing single-tablet fixed-dose combination regimen for the treatment of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55 (3): 323-329.
227. Mathias A, Liu HC, Warren D, Sekar V, Kearney BP. Relative bioavailability and pharmacokinetics of Darunavir when boosted with the pharmacoenhancer GS-9350 versus ritonavir. 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Sorrento, April 7-9 2010. Abstract 28.
228. Mathias AA, German P, Murray BP, Wei L, Jain A, West S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GS-9350: a novel pharmacokinetic enhancer without anti-HIV activity. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87 (3): 322-329.
229. Ramanathan S, Warren D, Wei L, Kearney B. Pharmacokinetic Boosting of Atazanavir with the Pharmacoenhancer GS-9350 versus Ritonavir. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 12-15 2009. Abstract A1-1301.
230. Ray AS, Tong L, Robinson LK, Kearney B, Rhodes GR. Role of intestinal absorption in increased tenofovir exposure when tenofovir disoproxil fumarate is co administered with atazanavir or lopina-

- vir/ritonavir. 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Lisbon, April 20-22 2006. Abstract 49.
231. Jao J, Wyatt CM. Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17 (1): 72-82.
232. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (2): 283-290.
233. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 (3): 278-283.
234. Lee L, Soon GH, Shen P, Young EL, Flexner C, Pham P. Effect of efavirenz and darunavir/ritonavir on bilirubin levels in healthy adult volunteers: role of induction of UGT1A1 and bile efflux transporters. 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Sorrento, April 7-9 2010. Abstract 27.
235. Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Stevens T, Aharchi F, de Smedt G, Peeters M, et al. Effect of etravirine on cytochrome P450 isozymes assessed by the Cooperstown 5+1 cocktail. 48th Annual ICCAC/ IDSA 46th Annual Meeting, Washington DC, October 25-28 2008. Abstract A-955.
236. Kharasch ED, Mitchell D, Coles R, Blanco R. Rapid clinical induction of hepatic cytochrome P4502B6 activity by ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52 (5): 1663-1669.
237. Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, Rezk NL, Baxter-Meheux F, Blake MJ et al. Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42 (1): 52-60.
- 238 Vourvahis M, Dumond J, Patterson K, Rezk N, Tien H, Li J, et al. Effects of tipranavir/ritonavir (TPV/r) on the activity of cytochrome p450 (CYP) enzymes 1A2, 2C9, and 2D6 in healthy volun-

- teers. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Budapest, April 16-18 2007. Abstract 52.
239. Carter NJ, Keating GM. Maraviroc. *Drugs* 2007; 67 (15): 2277-2288.
240. Hyland R, Dickins M, Collins C, Jones H, Jones B. Maraviroc: in vitro assessment of drug-drug interaction potential. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66 (4): 498-507.
241. Yost R, Pasquale TR, Sahloff EG. Maraviroc: a coreceptor CCR5 antagonist for management of HIV infection. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66 (8): 715-726.
242. Perry CM. Maraviroc: a review of its use in the management of CCR5-tropic HIV-1 infection. *Drugs* 2010; 70 (9): 1189-121.
243. Raltegravir. Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire, Reino Unido. Septiembre 2010. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf.
244. Pozniak AL, Morales-Ramirez J, Katabira E, Steyn D, Lupo SH, Santoscoy M et al. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naive HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. *AIDS* 2010; 24 (1): 55-65.
245. Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, de Bethune MP, Kraus G, Boven K et al. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (2): 718-727.
246. Shimura K, Kodama E, Sakagami Y, Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K et al. Broad antiretroviral activity and resistance profile of the novel human immunodeficiency virus integrase inhibitor elvitegravir (JTK-303/GS-9137). *J Virol* 2008; 82 (2): 764-774.
247. Zolopa AR, Berger DS, Lampiris H, Zhong L, Chuck SL, Enejosa JV et al. Activity of elvitegravir, a oncedaily integrase inhibitor, against resistant HIV Type 1: results of a phase 2, randomized, controlled, dose-ranging clinical trial. *J Infect Dis* 2010; 201 (6): 814-822.

248. Underwood M, Johns B, Sato A, Fujiwara T, Spreen W. S/GSK1349572: a next generation integrase inhibitor with activity against integrase inhibitor clinical isolates from patients experiencing virologic failure while on raltegravir therapy. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, July 19-22 2009. Abstract WePeAO98.
249. Gulick RM, Su Z, Flexner C, Hughes MD, Skolnik PR, Wilkin TJ et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of vicriviroc, a CCR5 inhibitor, in HIV-1-Infected, treatment-experienced patients: AIDS clinical trials group 5211. *J Infect Dis* 2007; 196 (2): 304-312.
250. McCallister S, Doto J, Allaway G, Martín DE. Multiple dosing of the novel HIV-1 maturation inhibitor bevirimat: aggregate adverse event (AE) and laboratory data from four short-term studies. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, July 22-25 2007. Abstract WEPEA110.
251. Schnipper J, Kirwin JL, Cotugno M, Wahlstrom S, Brown B, Tarvin E, et al. Role of Pharmacist Counseling in Preventing Adverse Drug Events After Hospitalization. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 565-71.
252. O. Ibarra Barrueta y L. Ortega Valín, en representación del Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la atención farmacéutica en el paciente con VIH en España *Farm Hosp*. 2008; 32 (3): 170-7.
253. American Society of Hospital Pharmacy. ASHP statement on the pharmacist's role in the care of patients with HIV infection. *Am J Health-Syst Pharm*. 2003; 60: 1998-2003.
254. Morillo Verdugo R, Fernández Lisón LC, Huertas Fernández MJ, Martín Conde MT, Roldan Morales JC, Ruano Camps R, Serrano López De Las Hazas JI, Ibarra Barrueta O y Illaro Uranga A. Papel del farmacéutico de hospital en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral *Farm Hosp*. 2010; 34 (5): 237-25.
255. Cantwell-McNelis K, James CW. Role of clinical pharmacists in outpatient HIV clinics. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002; 59: 447-52.

256. Geletko SM, Poulakos MN. Pharmaceutical services in an HIV clinic. *Am J Health Syst Pharm.* 2002; 59: 709-13.
257. Codina C, Delgado O. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente_VIH.pdf.
258. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 30: 105-10.
259. Escobar I, Campo M, Martín J, Fernández-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother.* 2003; 37: 775-81.
260. Murphy DA, Marelich WD, Hoffman D, Steers WN. Predictors of antiretroviral adherence. *AIDS Care.* 2004; 16: 471-84.
261. Serrano López de las Hazas. JI. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Farm Hosp.* 2011; 35 (1): 36-43.
262. Seden K, Back D, Khoo S. Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64: 5-8.
263. De Maat MM, de Boer A, Koks CH, Mulder JW, Meenhorst PL, van Gorp EC, et al. Evaluation of clinical pharmacist interventions on drug interactions in outpatient pharmaceutical HIV-care. *J Clin Pharm Ther.* 2004; 29: 121-30.
264. Shah S, McGowan J, Opulski B, Lieblein A, Saperstein A. Identification of Drug Interactions Involving ART in New York City HIV Specialty Clinics. New York: CROI; Poster; 2007, 573.
265. Khoo SH. O121 Drug interactions that really matter. University of Liverpool, Liverpool, UK from Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Glasgow, UK. 9-13 November 2008. *Journal of the International AIDS Society.* 2008; 11 (Suppl 1): O6.
266. Rastegar DA, Knight AM, Monolakis JS. Antiretroviral medication errors among hospitalized patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 933-8.

267. Brown KC, Paul S, Kashuba AD. Drug interactions with new and investigational antiretrovirals. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48: 211-41.
268. Judith A, Aberg MD. Drug-Drug Interactions With newer antiretroviral agents. *Top HIV Med.* 2008; 16: 146-50.
269. Kiser JJ. Pharmacologic characteristics of investigational and recently approved agents for the treatment of HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008; 3: 330-41.
270. Long MC, King JR, Acosta EP. Pharmacologic aspects of new antiretroviral drugs. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009; 6: 43-50.
271. Dickinson L, Khoo S, Back D. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of antiretrovirals: An update. *Antiviral Research.* 2010; 85: 176-89.
272. Robertson SM, Penzak SR, Pau A. Drug interactions in the management of HIV infection: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8: 2947-63.
273. Navarro H, Huarte R, Marco R, Mendaza M, Idoipe A, Palomo P. "Dispensación a pacientes externos: Análisis de seis meses" *Farmacia Clínica* 1993; 10 (7): 608-614.
274. Salvador T, Navarro H, Arazo P, Mendaza M, Moncín CA, Marco R. Valoración del cumplimiento del tratamiento antirretroviral en pacientes ambulatorios. *Rev O.F.I.L.* 1996; 6: 20-5.
275. Navarro H, Abad B, Rebollar E, Arazo P, Palomo P, Mendaza M. Evolución de los tratamientos antirretrovirales durante el año 1997 en un hospital de referencia. *Farm Clin* 1998; 15: 378-94.
276. Cilveti-Sánchez U, Arenere Mendoza M, Navarro Aznárez H, Rabanaque Hernández MJ, Allende-Bandrés M, Mendaza Beltran M. Estudio de la efectividad, supervivencia y seguridad de las terapias antirretrovirales de inicio de pacientes VIH. *Farm Hosp* 2005; 29: 323-330.
277. Marco R, Vázquez JR, Guillamón I, Navarro H, Mendaza M. "Grado de cumplimiento del tratamiento con Zidovudina de pacientes no ingresados" Comunicación presentada a la 6.^a Jornadas Ibéricas de Farmacia Hospitalarias. Badajoz, 1993.

278. Abad B, Navarro H, Rebollar E, Alcácer MA, Mendaza M, Arazo P. Cambios en los tratamientos antirretrovirales por intolerancia a los inhibidores de la proteasa en un hospital de referencia. XLIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Pamplona 1999.
279. Allende-Bandrés M, Navarro H, Arazo P, Cilveti-Sánchez U, Arenere M, Mendaza M. Eficacia de lopinavir/ritonavir como terapia de rescate en pacientes VIH multitratados. XLIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Huelva. 2004.
280. Picaza Iturricha E, Navarro Aznárez H, Alonso de Pablo V, Horna Oreja O, Mendaza Beltrán M. Utilización concomitante de didanosina y tenofovir. XLX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Oviedo. 2005.
281. Serrano N, Navarro H, Vicente C, Arazo P, Alonso V, Huarte R. Doble potenciación de inhibidores de la proteasa en pacientes VIH multitratados. XLXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Málaga. 2006.
282. Abad R, Navarro H, Serrano MC, Varela I, Lapresta C, Idoipe A. Calidad percibida por los usuarios de una unidad de atención farmacéutica a pacientes externos de un servicio de farmacia. Una primera aproximación. Congreso europeo de pacientes. Madrid. 2007.
283. Serrano C, Navarro H, Varela I, Serrano N, Alonso V, Real JM. Eficacia y seguridad de terapias antirretrovirales que incluyen darunavir. 53 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Valencia 2008.
284. Navarro Aznárez Herminia, Abad Sazatornil Reyes, Serrano Vicente M Carmen, Varela Martínez Isabel, Lapresta Moros Carlos, Idoipe Tomás Ángela. Atención a pacientes externos en el servicio de farmacia: percepción del usuario. 26 Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial. Zaragoza. 2008.
285. Navarro H, Real JM, Abad R, Gil D, Pascual A, Arazo P. Evaluación del tratamiento con etravirina en pacientes VIH. 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Zaragoza. 2009.

286. Navarro H, Abad R, Real JM, Soler E, Varela I, Serrano MC. Perfil de los pacientes atendidos en una unidad de pacientes externos. 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Zaragoza. 2009.
287. Real JM, Navarro H, Soler E, Serrano MN, Lapresta C, Abad R. Valoración de la adherencia al tratamiento antirretroviral. 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Zaragoza. 2009.
288. Real JM, Navarro H, Varela I, Lapresta C, Arazo P, Abad R. evaluación de las interacciones del tratamiento antirretroviral con la farmacoterapia y fitoterapia asociada. 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Zaragoza. 2009.
289. Serrano MC, Navarro H, Soler E, Gómez C; Cañamares I, Rabanaque MJ. Evolución de las terapias antirretrovirales que incluyen enfuvirtida. 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Zaragoza. 2009.
290. Navarro Aznárez H, Gómez-Barrera M, Casajús MP, Horna Oreja O, Alonso de Pablo V, Picaza Iturricha E. Study about the procedures and interventions in the patients area in major hospital pharmacy service. 10th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Lisbon. 2005.
291. Alonso V, Navarro H, Picaza E, Arazo P, Vicente C, Mendoza M. Nevirapine adverse effects involving discontinuation antiretroviral regimen. 11th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Geneve. 2006.
292. Picaza E, Navarro H, Alonso V, Arazo P, Serrano N, Mendoza M. The durability of antiretroviral therapy with nevirapine. 11th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Geneve. 2006.
293. Alcácer MA, Navarro H, Vicente C, Gimeno M, Montis F, Mendoza M. Safety of atazanavir and hiperbilirrubinemia associated to the treatment. 12th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Bordeaux. 2007.
294. Cañamares I, Real JM, Navarro H, Peyman-Fard, Gómez C, De la Llama N. Naïve HIV patients: immunological conditions and

antirretroviral therapy 15th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Nice. 2010.

295. Cañamares I, Navarro H, Real JM, Gómez C, Arazo P, Abad R, Rabanaque MJ. Epidemiological and clinical characteristics in HIV-naive patients. 16th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Vienna. 2011.
296. Real JM, Navarro H, Cañamares I, Real JM, De la Llama N, Gómez C, Soler E. Potential interactions between antiretroviral therapy and herbal products. 16th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Vienna. 2011.

