

# Revisión: uso de efavirenz en la terapia de inicio y en la simplificación del TARGA

Andrés Marco

Programa VIH/SIDA. Centro Penitenciario de Hombres de Barcelona

E-mail: 23074amm@comb.es

## Resumen

Suprimir la replicación del VIH es el objetivo básico del TARGA, pero el obstáculo principal estriba en que esta supresión sea mantenida en el tiempo; circunstancia que depende no sólo de la potencia de la combinación, sino también del grado de cumplimiento y de la tolerabilidad y toxicidad de los fármacos que componen la pauta seleccionada. Consecuentemente, parece muy aconsejable que el clínico, ante la decisión de tratar, elija pautas sencillas y cómodas, poco tóxicas o con efectos adversos controlables con facilidad y que preserven futuras opciones terapéuticas, aún cuando la selección de los fármacos que componen la combinación deba ser individualizada y adaptada a la situación clínica y a la idiosincrasia particular de cada caso. Efavirenz asociado a dos ITIAN es una combinación recomendada como de uso preferente por las principales guías terapéuticas. En esta revisión, se analiza el papel de efavirenz en las pautas de inicio y en la simplificación del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

**Palabras clave:** Terapia antirretroviral. VIH. Efavirenz. Adherencia.

## Summary

To suppress the replication of HIV is the basic objective of HAART, but the prime obstacle lies in maintaining this suppression for a length of time; a circumstance that depends not only on the strength of the combination but also the degree of compliance and the tolerability and toxicity of the drugs that constitute the chosen regimen. Consequently, it is advisable that the doctor, faced with the decision to treat, chooses simple and convenient regimens, of low toxicity or with easily controlled adverse effects and that preserve future therapeutic options, even when the selection of drugs that constitute the combination has to be individualised and adapted to the clinical situation and the particular idiosyncrasy of each case. Efavirenz associated to two NRTIs is a combination recommended for preferential use by the principle therapeutic guides. We analyse in this review the role of efavirenz in the initial regimens and in the simplification of the highly active antiretroviral therapy (HAART).

**Key words:** Antiretroviral therapy. HIV. Efavirenz. Adherence.

## Introducción

El tratamiento de la infección por el VIH ha presentado importantes cambios desde 1987, año en que comenzó a utilizarse en España la zidovudina en monoterapia, aunque se estima que a nivel mundial sólo son tratados el 5% de los que cumplen criterios para ello<sup>1</sup>. La enorme capacidad investigadora en torno a esta infección ha permitido que los infectados de países con recursos hayan modificado extraordinariamente su expectativa y calidad de vida, y ha obligado y obliga a los clínicos a una continuada actualización de conocimientos. A finales de 2005, en España se dispone de 19 fármacos antirretrovirales comercializados y hay algunos más obtenibles mediante acceso expandido, pudiendo realizarse numerosas combinaciones con capacidad para reducir la carga viral del VIH a niveles no detectables con las técnicas disponibles. Sin embargo, algunas esperanzas planteadas a finales de la década de los noventa, como la erradicación completa del virus, parecen lejanas<sup>2-5</sup>, lo que implica mantener el tratamiento antirretroviral (TAR) indefinidamente con el riesgo de generar toxicidad y dificultades de cumplimiento, siendo recomendable evitar la prescripción de TAR sino es imprescindible. Establecer cuándo es el mejor momento para iniciar tratamiento no es, por consiguiente, un tema irrelevante, aunque es un asunto controvertido para el que no existe un consenso absoluto. Aunque hasta hace unos años, se aconsejaba la terapia precoz ("golpear pronto y fuerte"<sup>6</sup>), las recomendaciones actuales tienden a ser más conservadoras y aconsejan un inicio moderadamente tardío<sup>7-11</sup> basado en la cifra de linfocitos CD4+/mm<sup>3</sup>, que es el factor de referencia más importante para iniciar el TAR en pacientes asintomáticos. Se estima, por la experiencia obtenida en numerosos estudios<sup>12-17</sup>, que hay mayor progresión de la enfermedad y mayor mortalidad en aquellos casos en que la terapia se inicia con menos de 200 linfocitos CD4+/mm<sup>3</sup> o cuando el paciente presenta síntomas relacionados con la infección por el VIH; situaciones en que es recomendable iniciar tratamiento de forma inmediata o, cuando menos, prevenir la aparición de infecciones oportunistas. Sin embargo, la opción de tratar a los pacientes que presentan cifras entre 200-350 linfocitos CD4+/mm<sup>3</sup> es más discutida ya que existen estudios con resultados discordantes; aunque las principales guías asesoras optan porque en estas situaciones se ofrezca o se recomiende el

tratamiento, aconsejando en algunas, no obstante, individualizar la oferta en función del interés del paciente, el potencial grado de cumplimiento, la rapidez del descenso de CD4+/mm<sup>3</sup>, la carga viral, la toxicidad e, incluso -como ocurre con las recomendaciones británicas<sup>10</sup>- con la comorbilidad con la infección por el VHC. Es más dudoso<sup>12,18</sup> el beneficio del tratamiento en pacientes con más de 350 CD4+/mm<sup>3</sup>; escenario en el que GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA recomienda diferir el TAR<sup>7</sup>, mientras otras guías<sup>8,9</sup> supeditan la decisión a la cantidad de carga viral o a otros factores como el consenso entre médico y paciente.

## Terapia de inicio: ¿con qué tratar?

Es hoy indudable la elevada actividad antiviral de numerosas combinaciones farmacológicas, especialmente en primera línea de tratamiento. Un reciente estudio de Lampe, *et al.*<sup>19</sup>, que incluía a 5 cohortes observacionales de Europa y EE.UU., ha mostrado que la eficacia del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha aumentado significativamente desde 1996 hasta 2002, pasando respectivamente del 40% al 25% de fracasos terapéuticos al año de tratamiento. Sin embargo, aunque suprimir la replicación del VIH sea el objetivo básico del TARGA, el obstáculo principal estriba en que esta supresión sea mantenida en el tiempo; circunstancia que parece depender no sólo de la potencia de la combinación sino, también y de forma notable, de otros factores asociados como el grado de cumplimiento y la tolerabilidad y toxicidad de los fármacos que componen la pauta seleccionada<sup>20-23</sup>. A este respecto, se ha podido observar en un estudio multicéntrico europeo<sup>24</sup> que actualmente la principal causa de cambio de tratamiento no es el fracaso terapéutico, sino la toxicidad o el tipo de combinación prescrita, que pueden favorecer el incumplimiento y son los factores independientes más importantes de ineficacia de la terapia. El abandono del tratamiento es también un factor independiente de progresión a SIDA y muerte<sup>25</sup> y produce importantes consecuencias económicas para el Sistema de Salud. Consecuentemente, parece muy aconsejable que el clínico, ante la decisión de tratar, elija pautas sencillas y cómodas, poco tóxicas o con efectos adversos controlables con facilidad y que preserven futuras opciones terapéuticas, aún cuando la selección de los fármacos que componen la combinación deba

ser individualizada y adaptada a la situación clínica y a la idiosincrasia particular de cada caso<sup>23</sup>.

El TAR de inicio recomendado incluye la utilización simultánea de al menos tres fármacos antirretrovirales, que incluyan dos ITIAN (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos) y un ITINN (inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos) o uno/dos IP (inhibidores de la proteasa), ya que estas combinaciones han mostrado una elevada eficacia (>del 60-70% de carga viral inferior a 50 copias/mL) a las 48 semanas de tratamiento<sup>7,8,10,16</sup>. No obstante, esta recomendación es muy extensa, por lo que las guías distinguen entre "pautas preferentes" y "pautas alternativas", definiendo GESIDA las primeras como aquellas que se apoyan en datos de ensayos clínicos, tienen una eficacia y durabilidad óptimas, una tolerabilidad aceptable y además son fáciles de usar. En la Tabla 1 se presentan las combinaciones consideradas "preferentes" para el inicio del TAR en las recomendaciones española, británica y americana. En los países con recursos limitados, la OMS<sup>11</sup> aconseja el uso de las pautas con ITINN a las de IP, ya que estas últimas son de mayor coste económico, interaccionan con la rifampicina -lo que contraindica su administración en pacientes con tuberculosis- y precisan, en el caso de uso de lopinavir y/o ritonavir, conservarse en frío. Como puede observarse, para los países con recursos las tres guías más citadas incluyen en sus pautas preferentes indistintamente el uso de efavirenz (EFV) o de lopinavir/ritonavir (LPV/r) asociados a dos ITIAN y sólo las recomendaciones españolas añaden en este apartado también el posible uso de nevirapina. No existen hasta el momento estudios prospectivos y randomizados que comparen efavirenz y lopinavir/ritonavir, pero ambos fármacos asociados a 2 ITIAN han demostrado ser eficaces durante largo tiempo<sup>26-28</sup>. El único estudio publicado que compara EFV y LPV/r es de carácter retrospectivo y presenta importantes sesgos, lo que limita su valor, y concluye que las combinaciones con EFV presentaron mayor eficacia virológica, mientras que las que incluían LPV/r mejor eficacia inmunológica, aportando más confusión que conclusiones definitivas<sup>29</sup>. Por otra parte, se ha afirmado habitualmente que los pacientes con inmunodepresión avanzada (<100 CD4+/mm<sup>3</sup>) deben incluir un IP en la combinación porque éstos reducen de forma eficaz la presencia del VIH en santuarios como el sistema linfático<sup>28,30</sup>, pero este aserto, sin embargo, no parece confirmarse a la luz de los datos actualmente disponibles: efavirenz ha demostrado eficacia en pacientes muy inmunodeprimidos (<50-100 CD4+/mm<sup>3</sup>) o con cargas virales elevadas (>100.000 copias/ml)<sup>31,32</sup> y se ha mostrado capaz de suprimir la carga viral en tejido linfático de forma similar a los regímenes con IP<sup>33</sup>, de igual modo que ha mostrado capacidad para suprimir la carga viral en el tracto genital femenino y el líquido cefalorraquídeo<sup>34</sup> o en la microglia<sup>35</sup>. En el momento presente, optar por una pauta con efavirenz o lopinavir/ritonavir más 2 ITIAN no parece que deba responder, por consiguiente y la vista de los resultados existentes, a una mayor actividad antiviral, sino a otras ventajas e inconvenientes asociados al uso de estos fármacos: comodidad, toxicidad, barrera genética, interacciones medicamentosas, etc.

Es importante resaltar que la mayoría de las guías<sup>7,8,36</sup>

aconsejan evitar la utilización de 3 ITIAN como terapia de inicio, a pesar de ser pautas a menudo cómodas y que disponen de algunas ventajas frente a las otras familias, como la no interacción con metadona o rifampicina y la preservación de importantes opciones de tratamiento. Aunque las pautas con 3 ITIAN mostraron inicialmente resultados esperanzadores<sup>22,37</sup>, sobre todo en pacientes con cargas virales moderadas<sup>38</sup>, numerosos estudios posteriores han confirmado que presentan una eficacia inferior que combinaciones que incluyen ITINN o IP<sup>39-45</sup>. Especialmente preocupantes resultan, a este respecto, pautas que asocian lamivudina, abacavir y tenofovir (3TC+ABC+TDF) o lamivudina, didanosina y tenofovir (3TC+ddl+TDF) o combinaciones de TDF + ddl y un ITINN, con las que se ha demostrado un elevado número de fracasos terapéuticos<sup>43-45</sup> por alteraciones farmacocinéticas o más probablemente por su perfil de resistencias<sup>43,45-49</sup>. A la vista de estos datos, el uso de 3 ITIAN debería quedar limitado a aquellos casos en que no pueden utilizarse ITINN o IP y, en estas situaciones, además, parece recomendable que uno de los componentes sea un análogo de la timidina (AZT preferiblemente o d4T) y que la respuesta virológica sea estrechamente supervisada. También parece aconsejable evitar la combinación de algunos ITIAN (ABC+TDF, ddl+TDF, d4T+ddl, AZT+d4T) por su antagonismo, su perfil de resistencias o su potencial toxicidad.

### Efavirenz en el TAR de inicio

Las opciones actuales de tratamiento no deben limitarse a mostrar potencia suficiente para controlar la replicación viral, como ocurría hace diez años cuando surgió el concepto de TARGA. Hoy, además de potencia, las diferentes opciones han de competir en simplicidad posológica, tolerancia, menor toxicidad temprana y a largo plazo, capacidad para inducir resistencia y posibilidad de conservar opciones terapéuticas futuras. Bartlett, *et al.*, en su ya conocido metaanálisis<sup>22</sup>, demostraron que en pacientes sin tratamiento previo, las

pautas con ITINN -sobre todo en regímenes que contenían efavirenz (EFV)- mostraban ventaja sobre las pautas con IP, presumiblemente porque a su eficacia asociaban su óptima relación entre la carga de pastillas y la respuesta virológica. Por otro lado, parece evidente que el tratamiento una vez al día (QD) es el preferido por los pacientes, sobre todo cuando el número de pastillas no es mayor de cuatro<sup>50</sup> y se considera el recomendable para obtener una adherencia entre el 95 y el 100%. Además, la pauta QD facilita la administración en tratamiento directamente observado en pacientes incumplidores y en entornos especiales. Actualmente, disponemos de seis fármacos de dosificación QD (efavirenz, didanosina, lamivudina, tenofovir, atazanavir, emtricitabina) y uno más (abacavir) aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). A excepción de atazanavir, el resto están incluidos en las pautas preferentes recomendadas por GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA y algunos de ellos se combinan en una única pastilla (ABC+3TC: Kivexa® o TDF+FTC: Truvada®) permitiendo que su asociación con EFV suponga un TAR de sólo dos pastillas QD. La comodidad de las pautas con ITNN ha mostrado un mayor grado de cumplimiento que las pautas con IP e, incluso, algún estudio reciente ha observado que tasas de adherencia intermedias en ambos grupos producen un menor número de fracasos en el TARGA basado en ITINN probablemente por la prolongada semivida de estos fármacos, que puede explicar su mayor intervalo de "perdón terapéutico"<sup>51</sup>.

EFV, aprobado por la FDA en septiembre de 1998, fue el primer fármaco comercializado en dosificación QD, y por su potencia y comodidad ha generado un elevado número de estudios en el tratamiento de la infección por el VIH en asociación con otros antirretrovirales. Las pautas que combinan EFV con dos ITIAN en terapia de inicio han mostrado en diversos trabajos reiteradamente su eficacia<sup>42,52-61</sup> y, lo que es más relevante, la durabilidad con alguna de ellas (<50 copias/ml en el 68% de los pacientes en análisis por intención de tratar) hasta cinco años después<sup>26</sup>. En la Tabla 2

**Tabla 1. Recomendaciones de TAR de inicio en adultos y adolescentes en las guías españolas, americanas y británicas**

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<b>GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA<sup>7</sup></b> (Un fármaco de columna A + uno de columna B + uno de columna C)	AZT ABC TDF Ddl	3TC FTC	EFV NVP Kaletra
<b>DHHS<sup>8</sup></b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
- Opción A (Un fármaco de columna A + uno de columna B + EFV)	AZT ó TDF	3TC ó FTC	EFV
- Opción B (AZT + un fármaco de columna B + LPV/RTV)	AZT	3TC ó FTC	LPV/RTV
<b>BHIVA<sup>10</sup></b> (Uso de 2 fármacos de la columna A y 1 de la columna B) <sup>a</sup>	AZT 3TC TDF ABC ddl FTC	<b>A</b>	<b>B</b> EFV LPV/RTV

<sup>a</sup>: Las guías británicas no hacen referencia a combinaciones de ITIAN poco recomendables

pueden observarse las principales combinaciones de ITIAN con las que EFV ha demostrado esta eficacia. Además, EFV en combinación con 2 ITIAN ha mostrado también mejores resultados que algunos IP como indinavir<sup>62,63</sup> o nelfinavir<sup>52,58</sup> e incluso que IP potenciados como indinavir con ritonavir (dosis de 800 mg y 200 mg, respectivamente, en pauta de dos veces al día -BID-)<sup>32</sup>, saquinavir con ritonavir (1600 mg de saquinavir, cápsula de gelatina blanda, y 100 mg de ritonavir en pauta QD)<sup>64</sup> o amprenavir con ritonavir<sup>65</sup> (Tabla 3). Hasta el momento, sólo atazanavir, en pauta de 400 mg QD, asociado a AZT y 3TC se ha mostrado tan eficaz como EFV combinado a los mismos ITIAN en pacientes sin tratamiento previo<sup>66</sup>.

Los principales inconvenientes del uso de EFV se circunscriben a su contraindicación en el embarazo, sobre todo en el primer trimestre, por su capacidad teratogénica, y a su barrera genética baja, que confiere resistencia de familia a los ITINN si aparece la mutación K103N. Otras posibles desventajas son los efectos adversos a nivel del SNC, que suelen autolimitarse en un plazo moderadamente corto, y su interacción -como ocurre también con nevirapina- con la metadona, aunque el síndrome de abstinencia producido por esta interacción puede ser superado, en buen número

de ocasiones, si se realiza un control estrecho posprescripción para monitorizar los síntomas de abstinencia y si no se adoptan actitudes restrictivas por parte del profesional en cuanto al incremento de la dosis de metadona e incluso en cuanto a su fraccionamiento si así se precisa<sup>67,68</sup>. Ventajas de EFV respecto a los IP son, en cambio, la comodidad de su prescripción (en pastillas y dosificación), su menor toxicidad a medio-largo plazo, su menor número de interacciones farmacológicas y la posibilidad de coadministrarse con algún ajuste con rifampicina en el caso del tratamiento de pacientes con tuberculosis. También hay un aspecto que a menudo tiende a olvidarse y en el que EFV es más ventajoso. El TAR tiene un coste económico muy elevado, pero hay diferencias sustanciales entre las potenciales combinaciones que pueden seleccionarse. Entre las pautas preferentes, EFV asociado a dos ITIAN (existiendo importantes diferencias también entre los miembros de esta familia) presenta un coste mucho menor que las que incluyen a LPV/r con similares fármacos<sup>7</sup>.

### Simplificación: ¿cuándo y cómo?

Entendemos por simplificar el cambiar una combinación compleja, aunque eficaz, por otra mucho más sencilla de cumplimiento que mantenga similar eficacia virológica e inmunológica y mejore la adherencia y la calidad de vida del paciente. Por consiguiente, los modelos de simplificación incluyen tanto a aquellos que tienen como objetivo reducir la complejidad de la pauta (número de pastillas, dosis, restricciones alimentarias o características organolépticas: tamaño y consistencia de los fármacos) como a aquellos que pretenden reducir o revertir la toxicidad del TAR. Sin embargo, no está claro cuándo debe realizarse la simplificación del TAR y probablemente no sea aconsejable que este cambio ocurra de forma sistemática, sino sólo cuando el paciente lo solicita o muestra signos o síntomas de toxicidad o dificultades para mantener la adherencia. De hecho, no parece que sea procedente efectuar el cambio de pauta sin haberlo valorado y acordado con la persona en tratamiento.

Siguiendo experiencias ocurridas con otras patologías, los primeros trabajos de simplificación en el tratamiento de la infección por el VIH (ACTG 343<sup>69</sup>, ensayo TRILEGE<sup>70</sup> y ensayo ADAM<sup>71</sup>), prácticamente publicados de forma simultánea, se basaron en la estrategia de inducción-mantenimiento (más fármacos y más potentes de inicio para, una vez alcanzada la indetectabilidad de la carga viral, reducir el número de aquellos) con resultados poco satisfactorios. A pesar de que estas experiencias no resultaron útiles, la estrategia de inducción-mantenimiento no ha sido descartada de forma definitiva<sup>72</sup>, aunque se estima que el mantenimiento debe realizarse con fármacos potentes tras un periodo de inducción más prolongado que en los estudios anteriormente citados y en población *naïve*, que garantice la ausencia de resistencias previas.

Es de destacar, por otro lado, que algunas simplificaciones de tratamiento han surgido espontáneamente, facilitadas por el avance de la industria farmacológica, que ha reducido en algunos casos el número de comprimidos (ddl 400 ó EFV 600) o ha comercializado combinaciones de más

de un fármaco en menor número de pastillas (AZT+3TC: Combivir®, AZT+3TC+ABC: Trizivir®, 3TC+ABC: Kivexa®, TDF+FTC: Truvada®).

Después de los trabajos de inducción-mantenimiento, la mayoría de estudios de simplificación han consistido en sustituciones del IP de las pautas previas, ya que las combinaciones con este tipo de fármacos son habitualmente de mayor complejidad y con mayor toxicidad, incluso en cortos periodos de tiempo<sup>73-75</sup>. No obstante, una excepción dentro de los IP la constituye atazanavir, aprobado para dosis única diaria, sólo o con una pequeña dosis de ritonavir, y que ha mostrado menores efectos metabólicos que otros IP<sup>76,77</sup>. De forma global, los estudios de simplificación con sustitución del IP han mostrado buenos resultados virológicos e inmunológicos tanto con ITINN<sup>78-102</sup> como con abacavir<sup>89,99,102-107</sup> e, incluso, recientemente se han aportado experiencias (estudio Swan<sup>108</sup>) de sustitución del IP de mayor complejidad y toxicidad por un IP QD (Atazanavir) también con satisfactorios resultados. Se estima que la eficacia de la sustitución con EFV, NVP o ABC es similar, al menos al año de seguimiento, y aunque algún trabajo ha mostrado menor eficacia con la sustitución del IP por abacavir<sup>89,99,105</sup>, se considera que esto ocurre principalmente en el grupo de pacientes que previamente realizaron tratamientos subóptimos y que presentan acumulación de mutaciones a ITIAN. Por este motivo, se recomienda que antes de proceder a la simplificación haya garantías de que la pauta a prescribir sea tan eficaz como la anterior a la hora de mantener la supresión virológica. En la Figura 1 puede observarse la eficacia de la simplificación con estos tres fármacos (ABC, EFV y NVP) al año de seguimiento.

### Papel de EFV en la simplificación del TAR

Como ya se ha comentado, el objetivo de la simplificación es mejorar la adherencia y la calidad de vida del paciente. El número de pastillas constituye una de las características del régimen que frecuentemente se citan como causa de incumplimiento terapéutico. De hecho, en el metaanálisis<sup>22</sup>

**Tabla 2. Combinaciones de ITIAN con las que EFV ha demostrado su eficacia en el TARGA de inicio**

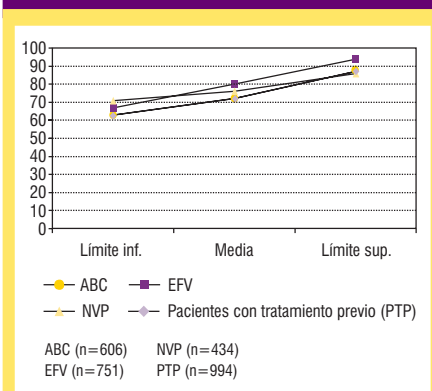
Combinaciones	Dosificación*	Nº de pastillas*	Referencia
AZT+3TC	BID	3	Gullick RM, <i>et al.</i> <sup>42</sup> Robbins GK, <i>et al.</i> <sup>52</sup> Shafer RW <sup>63</sup> DeJesus E, <i>et al.</i> <sup>55</sup>
TDF+3TC	QD	3	Gallant JE, <i>et al.</i> <sup>54</sup>
ABC+3TC	QD	2	DeJesus E, <i>et al.</i> <sup>55</sup> Podzamczar D, <i>et al.</i> <sup>56</sup>
FTC+ddl	QD	3	Saag MS, <i>et al.</i> <sup>57</sup> Molina JM, <i>et al.</i> <sup>61</sup>
3TC+ddl	QD	3	Maggiolo F, <i>et al.</i> <sup>58,59</sup> Landman R, <i>et al.</i> <sup>60</sup>

\*: Dosificación y número de pastillas posible en la actualidad

**Tabla 3. Estudios de superioridad de EFV respecto a IPs**

Combinaciones	IP	Referencia
AZT+3TC	NFV	Robbins GK, <i>et al.</i> <sup>52</sup> Maggiolo F, <i>et al.</i> <sup>58</sup>
AZT+3TC	IDV	Staszewski S, <i>et al.</i> <sup>62</sup> Arribas JR, <i>et al.</i> <sup>63</sup>
AZT+3TC	IDV/r (800/200)	Miró JM, <i>et al.</i> <sup>32</sup>
2 ITIAN (no especificados)	SQV/r (1600 CGB)	Montaner JSG, <i>et al.</i> <sup>64</sup>
ABC+3TC	APV/r	Bartlett JA, <i>et al.</i> <sup>65</sup>

**Figura 1. Eficacia de la simplificación con ABC, EFV y NVP al año de seguimiento\***



\*: Estudios comparativos con un mínimo de 40 pacientes incluidos

de Bartlett, *et al.* el número de pastillas fue la única variable predictora de la supresión de la carga viral a las 48 semanas de tratamiento. También en una amplia encuesta española<sup>109</sup>, el número de pastillas y el número de dosis fueron los factores identificados como principales responsables de la falta de adherencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Las combinaciones QD son las preferidas por médicos<sup>109</sup> y por pacientes<sup>50</sup> y un reciente estudio de Landman, *et al.*<sup>110</sup>, aun con resultados preliminares, ha confirmado el elevado índice de satisfacción y adherencia de los pacientes con pautas en monodosis. Aunque no hay estudios comparativos de diferentes esquemas de tratamiento, un metaanálisis de Claxton analizó 76 trabajos que habían estudiado la adherencia mediante monitorización electrónica<sup>111</sup>. Se observó que el cumplimiento terapéutico empeoraba conforme se aumentaba el número de dosis, habiendo diferencias llamativas entre una y tres dosis al día, pero también diferencias notables entre una y dos dosis diarias.

EFV es un fármaco de administración QD con una única pastilla diaria. Con las actuales formulaciones terapéuticas, EFV puede asociarse con un

buen número de antirretrovirales constituyendo combinaciones eficaces de 2 ó 3 fármacos en dosificación QD. Las experiencias de simplificación con EFV y 2 ITIAN son muy numerosas y han mostrado resultados muy satisfactorios, a pesar de que la mayoría de ellas se han efectuado con la antigua presentación de EFV (3 pastillas de 200 mg, QD). Existen tres estudios aleatorizados de simplificación de pautas IP con EFV. En los tres (DPC-049<sup>97</sup>, DPC-027<sup>79</sup> y en el trabajo de Negredo, *et al.*<sup>95</sup>), los pacientes en los que se cambió a EFV mostraron una eficacia virológica igual o mayor a la de los pacientes que continuaron con el IP, mejorando también la tolerancia y la adherencia<sup>79,87</sup> o la calidad de vida<sup>95</sup>. Además se han realizado también dos estudios caso-control<sup>89,96</sup> en los que se compara continuar con el IP o sustituirlo por EFV, y numerosos estudios no comparativos en los que se sustituye el IP por EFV<sup>80,83,90-92,97,100,101,111</sup>; en todos ellos con resultados igualmente favorables a la simplificación con EFV.

Las pautas QD con EFV pueden servir también para simplificar regímenes BID o más complejos a regímenes QD. Así, en un estudio de Cohen, *et al.*<sup>101</sup> se sustituyó en un grupo de más de cien

pacientes el IP por EFV y, de forma aleatorizada, se les mantuvo con los mismos ITIAN o se les cambió a 3TC+ddl, sin que hubiera virológicamente diferencias significativas entre ambos grupos.

Otra posibilidad es la utilización del régimen QD en tratamiento de rescate. Vera, *et al.* han mostrado, por ejemplo, que la combinación EFV+3TC+ddl (3 pastillas en QD) es una buena pauta de simplificación y puede rescatar a pacientes con fracaso virológico e inmunológico por falta de adherencia<sup>112</sup>, aunque ésta es una vía todavía poco explorada y que debería ser analizada en estudios más amplios.

En conclusión, EFV es un fármaco potente, que presenta las ventajas de la simplicidad (dosis QD) y comodidad (1 pastilla/día) y que juega un papel importante en las pautas de simplificación, en pacientes con buena respuesta virológica pero que están recibiendo una pauta compleja, incómoda para los pacientes y con un perfil de seguridad menos favorable. Queda por dilucidar si las pautas QD pueden servir también de forma razonable para rescatar a pacientes en fracaso virológico e inmunológico por falta de adherencia.

## Bibliografía

- del Rio C, Cahn P. Terapéutica antirretroviral y de padecimientos asociados al VIH/SIDA. Aspectos generales e implicaciones para América Latina y el Caribe. Disponible en: [www.sidalac.org.mx/spanish/publicaciones/ginebra/delrio.pdf](http://www.sidalac.org.mx/spanish/publicaciones/ginebra/delrio.pdf)
- Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, He Y, Vesanan M, Lewin S, *et al.* Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999;340:1605-13.
- Chun T, Fauci A. Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10958-61.
- Siciliano J, Siciliano R. A long-term latent reservoir for HIV-1: discovery and clinical implications. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:6-9.
- 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;5:512-7.
- Carpenter CC, Fischl MA, Hammar SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, *et al.* Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 1997;277:1962-9.
- Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miro JM, Antela A, *et al.* Spanish GESIDA/Nacional AIDS Plan Recommendations for antiretroviral therapy in HIV-infected Adults (October 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:561-3.
- Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (October 6, 2005). Developed by the panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services DHHS. Disponible en: [http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA\\_100605.pdf](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_100605.pdf)
- Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC, *et al.* Treatment for adult HIV infection 2004. Recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2004;292:251-65.
- The British HIV Association. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy 2005. Disponible en: <http://www.bhiva.org/guidelines/2005/HIV/HIV05frameset.html>
- OMS Organización Mundial de la Salud. Expansión del tratamiento antirretroviral en entornos con recursos limitados: directrices para un enfoque de salud pública (rev de 2003). Disponible en: [http://www.who.int/hiv/pub/prev\\_care/en/arvrevisionsp.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/arvrevisionsp.pdf)
- Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, *et al.* HIV viral response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001;286:2560-7.
- Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, *et al.* Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001;286:2568-77.
- Anastos K, Barron Y, Miotti P, Weiser B, Young M, Hessel N, *et al.* Risk of progression to AIDS and death in women infected with HIV-1 initiating highly active antiretroviral treatment at different stages of disease. *Arch Intern Med* 2002;162:1973-80.
- Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:2251-7.
- Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? *AIDS* 2003;17:711-20.
- Sterling TR, Chaisson RE, Keruly J, Moore RD. Improved outcome with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study. *J Infect Dis* 2003;188:1659-65.
- Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. Initiation of highly active antiretroviral therapy at CD4 lymphocyte count > 350 cell/mm<sup>3</sup>: disease progression, treatment durability, and drug toxicity. *Clin Infect Dis* 2003;36:812-5.
- Lampe F, Gatell JM, S Staszewski, Johnson M, Pradier C, Gill J, *et al.* Trends Over Time in Initial Virological Failure of First HAART: 1996 to 2002. A Joint Cohort Analysis of 4143 subjects. Boston, 12th CROI: 2005 (abstract 593).
- Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, *et al.* The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS* 1999;13:1099-107.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
- Bartlett J, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15:1369-77.
- Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martin-Condé MT, Casado JL, *et al.* Recommendations from GESIDA/SEFH/PNS to improve adherence to antiviral treatment (2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:221-31.
- Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, *et al.* Reasons for Stopping Antiretrovirals Used in an Initial Highly Active Antiretroviral Regimen: Increased Incidence of Stopping due to Toxicity or Patient/Physician Choice in Patients with Hepatitis C Coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:743-52.
- García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-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.
- Furco A, Lallemand L, Palmer P, *et al.* 5-year follow-up of once-daily combination therapy with FTC, ddI, and EFV in treatment naïve HIV-infected adults (MONTANA ANRS 091 trial). Washington, DC: 44<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October-November 2004 (Abstract H-565).
- Hicks C, King MS, Gulick RM, White AC Jr, Eron JJ Jr, Kessler HA, *et al.* Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004;18:775-9.
- Ruiz L, van Lunzen J, Arno A, Stellbrink HJ, Schneider C, Rull M, *et al.* Protease

- inhibitor-containing regimens compared with nucleoside analogues alone in the suppression of persistent HIV-1 replication in lymphoid tissue. *AIDS* 1999;13:F1-8.
29. Torti C, Maggiolo F, Patroni A, Suter F, Ladisa N, Parainfo G, et al. Exploratory analysis for the evaluation of lopinavir/ritonavir-versus efavirenz-based HAART regimens in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: results from the Italian MASTER Cohort. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:190-5.
  30. Martinez E, Arnedo M, Giner V, Gil C, Caballero M, Alos L, et al. Lymphoid tissue viral burden and duration of viral suppression in plasma. *AIDS* 2001;17(15):1477-82.
  31. Pulido F, Arribas JR, Miró JM, Costa MA, González J, Rubio R, et al. Clinical, virologic, and immunologic response to efavirenz or protease inhibitor based highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection (EfavirP 2 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:343-50.
  32. Miro JM, Pich J, Plana M, Domingo P, Podzamczar D, Arribas JR, et al. Immunological Reconstitution in Severely Immunosuppressed Antiretroviral-Naïve Patients (<100 CD4+ T cells/mm3) using a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) - or a Boosted Protease Inhibitor (PI)-Based Antiretroviral Therapy Regimen: 48-Week Results (The ADVANZ Trial). Washington, DC: 44<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004 H-574.
  33. Dybul M, Chun TW, Ward DJ, Hertogs K, Larder B, Fox CH, et al. Evaluation of lymph node virus burden in human immunodeficiency virus-infected patients receiving efavirenz-based protease inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000;181:1273-9.
  34. Tashima KT, Caliendo AM, Ahmad M, Gormley JM, Fiske WD, Brennan JM, et al. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) suppression and efavirenz drug concentrations in HIV-1-infected patients receiving combination therapy. *J Infect Dis* 1999;180:862-4.
  35. Albright AV, Erickson-Viitanen S, O'Connor M, Frank I, Rayner MM, Gonzalez-Scarano F. Efavirenz is a potent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of HIV type 1 replication in microglia in vitro. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16:1527-37.
  36. European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. The EACS Euroguidelines Group. *AIDS* 2003;17(suppl. 2):S3-S26. Disponible en: <http://www.who.int>
  37. Matheron S, Descamps D, Boue F, Livrozet JM, Lefeuvre A, Aquilina C, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/neftrivir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. *Antivir Ther* 2003;8:163-71.
  38. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, Smail F, Soto-Ramirez L, Carosi G, et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naïve adults: results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin* 2004;20:1103-14.
  39. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001;285:1155-63.
  40. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003;17:987-99.
  41. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, Pedersen C, Mathiesen L, Nielsen H, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003;17:2045
  42. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA 3rd, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004;350:1850-61.
  43. Khanlou H, Yeh V, Guyer B, Farthing C. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of therapy containing once-daily abacavir, lamivudine, and tenofovir DF in treatment-naïve HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2005;19:135-40.
  44. Delaunay C, Brun-Vezinet F, Landman R, Collin G, Peytavin G, Trylesinski A, et al. Comparative selection of the K65R and M184V/I mutations in human immunodeficiency virus type 1-infected patients enrolled in a trial of first-line triple-nucleoside analog therapy (Tonus IMEA 021). *J Viral* 2005;79:9572-8.
  45. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence or resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine and tenofovir DF. San Francisco. 11<sup>th</sup> CROI, febrero 2004 (abstract 511).
  46. Winston A, Pozniak A, Mandalia S, Gazzard B, Pillay D, Nelson M. Which nucleoside and nucleotide backbone combinations select for the K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase. *AIDS* 2004;18:949-51.
  47. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005;19:213-5.
  48. Moyle G, Mailand D, Hand J, Mandalia S, Nelson M, Gazzard B. Early virological failure in persons with viral loads >100,000 cps/ml and CD4 counts <200 cells/mm3 receiving ddI/tenofovir/efavirenz as initial therapy: results from a randomized comparative trial. Washington DC: 44<sup>th</sup> ICAAC, 2004 (abstract H-566).
  49. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmou D, Leon A, et al. Early virological failure and occurrence of resistance in naïve patients receiving trnfovir, didanosine and efavirenz. Tenerife: XII International HIV Drug Resistance Workshop, 2004 (abstract 156).
  50. Di Marcotullio S, Murri R, von Schloesser F, Crisafulli R, Lupoli P. Once-a-day antiretroviral therapy is preferred by hiv+ people in a web survey. Glasgow: Int Cong Drug Therapy HIV, 2004 (Abstract P136).
  51. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005;40:158-63.
  52. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349:2293-303.
  53. Shafer RW, Smeaton MS, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D' Aquila RT, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drugs regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349:2304-15.
  54. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, De Jesús E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191-201.
  55. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Castillo S, Bonny T, Thorpe D, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV infected adults. *Clin Infect Dis* 2004;39:1038-46.
  56. Podzamczar D, Ferrer E, Sánchez P, Gatell JM, Crespo M, Lonca M, et al. Toxicity and Efficacy of 3TC/EFV Associated with Stavudine or Abacavir in Antiretroviral-naïve Patients: 48-week Results of a Randomized Open and Multicenter Trial (ABCDE Study). San Francisco: 11<sup>th</sup> CROI, february 8-11, 2004 [Abstract 716].
  57. Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A randomized trial. *JAMA* 2004;292:180-9.
  58. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Arici C, et al. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2003;8:339-46.
  59. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, Pan A, Rizzi M, Provettioni G, et al. Once Study Group. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther* 2001;6:249-53.
  60. Landman R, Schiemann R, Thiam S, Vray M, Canestri A, Mboup S, et al. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-1-infected adults in Senegal. *AIDS* 2003;17:1017-22.
  61. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, Raffi F, Rozenbaum W, Sereni D, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2000;182:599-602.
  62. 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;341:1865-73.
  63. Arribas JR, Staszewski S, Nelson M, Barros C, Rubio R, Podzamczar D, et al. 3-year durability of response with an Efavirenz (EFV)-containing regimen: 144 week follow-up of study 006. Estambul: 11<sup>th</sup> European Cong-ress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2001.
  64. Montaner JSG, Saag MS, Baryliski C, Siemon-Hryczyk D. FOCUS Study: Saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen 48 week analysis in HIV-infected patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, 2002 (abstract H-167)
  65. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodríguez AE, Shaefer MS. Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in combination with Efavirenz (NNRTI), Amprenavir/Ritonavir (PI) or Stavudine (NRTI): ESS40001(CLASS) preli-minary 48 week results. Barcelona: XIV International AIDS Conference, 2002 [Abstract TuOrB1189].
  66. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrowskiy V, Delfrassay JF, et al. Comparison of Once-Daily 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;36:1011-9.
  67. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001;33:1595-7.
  68. Clarke SM, Mulcahy FM, Back D, Gibbons S, Tjia J, Barry M. *Directrices sobre el tratamiento con metadona e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa en la práctica clínica*. San Francisco: CROI, 2000 (abstract 88).
  69. Havir DV, Marchner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Basset RL, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected patients with undetectable plasma HIV RNA alter triple drug therapy. *N Engl J Med* 1998;339:1261-8.
  70. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, Meiffredy V, Flandre P, Gastant JA, et al. A

- randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1 infected patients. *N Engl J Med* 1998;339:1269-76.
71. Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, Wit FW, Weigel HM, Ten Kater RW, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet* 1998;352:185-90.
  72. Cooper DA, Emery S. Therapeutic strategies for HIV infection (editorial). *N Engl J Med* 1998;339:1319-20.
  73. Roberts AD, Muesing RA, Parenti DM, Hsia J, Wasserman AG, Simon GL. Alterations in serum levels of lipids and lipoproteins with indinavir therapy for human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999;29: 441-3.
  74. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DJ, Achari R, Leonard JM, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000; 14:51-7.
  75. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:35-43.
  76. Havlir DV, O'Marro SD. Atazanavir: new option for treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1599-604.
  77. Goldsmith DR, Perry CM. Atazanavir. *Drugs* 2003;63: 1679-93.
  78. Martinez E, Conget I, Lozano R, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999;13:805-10.
  79. Katlama C, Staszewsky S, Clumeck N, Arasteh K, Dellamonica P, Molina JM, et al. Successful substitution of protease inhibitors with Sustiva (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-RNA: results of a prospective, randomised, multicenter, open label study (DMP 006-027). Durban: XIII International AIDS Conference, 2000 (abstract LbPeB7044).
  80. Viciano P, Alarcon D, Martin P, et al. Partial improvement of lipodystrophy after switching from HIV protease inhibitors (PI) to efavirenz. San Francisco: 7<sup>th</sup> CROI, 2000 (abstract 48).
  81. Bonnet EP, Yovanovitch JD, Mularczyk MB, et al. Switching from protease inhibitors to efavirenz does not improve clinical lipodystrophy and hyperlipidemia in HIV-infected patients. Toronto: 40<sup>th</sup> ICAAC, 2000 (abstract 1538).
  82. Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, Bianchi L, Buira E, Conget I, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000;31:1266-73.
  83. Lafon E, Bani-Sadr F, Chandemerle C, et al. LIPSTOP study: evolution of clinical lipodystrophy, blood lipids, visceral and subcutaneous adipose tissue after switching from protease inhibitors to efavirenz in HIV-1 infected patients. Toronto: 40<sup>th</sup> ICAAC, 2000 (abstract 1535).
  84. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz JJ, Gonzalez-Lahoz J. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000;14:807-12.
  85. Buisson M, Grappin M, Pirola L, Duong M, Portier H, Chavanet P. Simplified maintenance therapy with NNRTI (nevirapine) in patients with long-term suppression of HIV-1 RNA: first results of a cohort study. Toronto: 40<sup>th</sup> ICAAC, 2000 (abstract 1541).
  86. de Luca, Baldini F, Cingolani A, di Giambenedetto S, Zaccarelli M, Tozzi V, et al. Benefits and risks of switching from protease inhibitors to nevirapine with stable background therapy in patients with low or undetectable viral load: a multicentre study. *AIDS* 2000;14:1655-66.
  87. Becker S, Rachlis A, Gill J, de Jesus E, Pierone G, Kirkland L, et al. Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz in patients with undetectable viral loads. A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Chicago: 7<sup>th</sup> CROI, 2001.
  88. Katlama C, Staszewsky S, Clumeck N, et al. Better virologic suppression after substitution of protease inhibitors with efavirenz in patients with unquantifiable viral loads. Athens, 8<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection, 2001.
  89. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, et al. Simplified therapeutic strategies in PI-experienced patients successfully treated with HAART. Chicago: 41<sup>th</sup> ICAAC, 2001 (abstract 1916).
  90. Knechten H, Stürmer KH, Hohn C, Braun P. Switch to efavirenz in a protease inhibitor-containing regimen. *HIV Clin Trials* 2001;2:200-4.
  91. Rey D, Schmitt MP, Partisani M, Kempf-Durepaire G, Nicolle M, Krantz V, et al. Efavirenz as a substitute for protease inhibitors in HIV-infected patients with undetectable plasma viral load on HAART: A median follow-up of 64 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:459-62.
  92. Moyle GJ, Baldwin C, Mandalia S, Comitès S, Burn P, Gazzard B. Changes in metabolic parameters and body shape after replacement of protease inhibitor with efavirenz in virologically controlled HIV-1-positive persons: single arm observational cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:399-401.
  93. Ruiz L, Negro E, Domingo P, Paredes R, Francia E, Balague M, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:229-36.
  94. Masquelier B, Neau D, Chene G, Larbere J, Birac V, Ragnaud JM, et al. Mechanism of virologic failure after substitution of a protease inhibitor by nevirapine in patients with suppressed plasma HIV-1 RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28: 309-12.
  95. Negro E, Cruz L, Paredes R, Ruiz L, Fumaz CR, Bonjoch A, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002;34:504-10.
  96. Hirschel B, Flepp M, Bucher HC, Zellweger C, Telenti A, Wagners T, et al. Switching from protease inhibitors to efavirenz: differences in efficacy and tolerance among risk groups: a case-control study from the Swiss HIV Cohort. *AIDS* 2002;16:381-5.
  97. Estrada V, de Villar LG, Larrard MT, Lopez AG, Fernandez C, Serrano-Rios M. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2002;35:69-76.
  98. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Wit FW, Jambroes M, Mulder JW, Ten Veen JH, et al. Low risk of treatment failure after substitution of nevirapine for protease inhibitors among human immunodeficiency virus-infected patients with virus suppression. *J Infect Dis* 2002; 185:1261-8.
  99. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 349:1036-46.
  100. McComsey G, Bhumbra N, Ma JF, Rhatore M, Alvarez A. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the first pediatric switch study. *Pediatrics* 2003;111:275-81.
  101. Cohen C, Schneider S, Dretler R, Green S, Wright D, Bellos N, et al. Efficacy y seguridad de la sustitución de una pauta basada en IP por otra basada en EFV en pacientes VIH+: Resultados preliminares en la semana 24 del estudio VEST-QD. Washington: 44<sup>th</sup> ICAAC, 2004 (abstract H577).
  102. Chiesa E, Bini T, Adorni F, Capetti A, Rizzardini G, Faggion I, et al. Simplification of protease inhibitor-containing regimens with efavirenz, nevirapine or abacavir: safety and efficacy outcomes. *Antivir Ther* 2003;8:27-35.
  103. Clumeck N, Goebel F, Rozemabaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001;15:1517-26.
  104. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallotas J, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir, lamivudine, and zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003;4:79-86.
  105. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave JP, Yerly S, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2002;185:1251-60.
  106. Pulvirenti J, Goldwin D, Slater L. Simplification of protease inhibitor-containing HAART regimen with abacavir maintains viral suppression and favorable adherence in HIV-1 infected adults (COLA30305). *Clin Infect Dis* 2001;33:1206.
  107. Jhon M, McKinnon E, James IR, Nolan DA, Herrmann SE, Moore CB, et al. Randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to Combivir/abacavir to prevent or reverse lipodystrophy in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:29-33.
  108. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Vijnngaerden E, Antunes F, Leen C, et al. Efficacy of atazanavir (ATV) based HAART in patients switched from a stable PI or boosted PI (PI/r) treatment. Planned week 24 analysis of a phase IIIb 48 week multicenter, open-label, randomized, prospective study. The SWAN study. Rio de Janeiro: 3<sup>rd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2005 (Abstract WeP6.3C15).
  109. Rabassa B (coordinador). *Programa de Apoyo al Cumplimiento Terapéutico Antiretroviral (PACTA). Infección por VIH y cumplimiento del tratamiento antiretroviral en España*. Madrid: 1999.
  110. Landman R, Mouron Y, Ravoux I, de Truchis P, Smith A. ARAMIS: un estudio observacional de pacientes que reciben una pauta antirretroviral una vez al día. Primer análisis de los datos. Glasgow: VII Internacional Congreso on Drug Therapy in HIV Infection, 2004 (abstract P59).
  111. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;31:1274-78.
  112. Vera FJ, García J, Martínez OJ, Vilaplana R, Sánchez T, et al. Experiencia con una pauta TARGA simplificada y de administración una vez al día, compuesta por 3TC+ddi+ EFV, en pacientes con fracaso inmunológico-viroológico por falta de adherencia a pautas TARGA más complejas. Glasgow: VII Internacional Congreso on Drug Therapy in HIV Infection, 2004 (abstract P50).