

# Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica

## Guidelines for antiretroviral treatment of Human Immunodeficiency Virus infection in Costa Rica

Antonio Solano-Chinchilla, María Paz León-Bratti, Alfredo Messino-Julio,  
Carmen Vargas-Mejía, Ricardo Boza-Cordero, Oscar Porrás

### Resumen

El siguiente documento recolecta información actualizada para el abordaje de la persona con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, adaptado a la realidad nacional.

Se considera que la terapia antirretroviral debe iniciarse lo antes posible en personas con conteo linfocitario menor de 350 linfocitos T CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup>, previa valoración clínica y asegurando seguimiento estricto por parte de un equipo interdisciplinario. La carga viral será el parámetro que se utilizará para el seguimiento y, como meta, se proyecta alcanzar indetectabilidad a los 6 meses de tratamiento.

**Descriptor:** VIH, antirretrovirales, CD4, carga viral, falla virológica, Sida

### Abstract

**Abstract:** The following document is a guideline adapted to the national reality for the management of people living with HIV. Once a clinical assessment has been made, the antiretroviral therapy must be initiated as soon as possible in all the patients with a CD4<sup>+</sup> count less than 350 cels/mm<sup>3</sup>. A strict follow-up by an interdisciplinary team must be guaranteed. The viral load will be the follow-up parameter. The aim is that it will be undetectable after 6 months of treatment.

**Key words:** HIV, antiretroviral, CD4, viral load, virologic failure, AIDS

**Fecha recibido:** 20 de mayo de 2012

**Fecha aceptado:** 06 de junio de 2012

Comisión Clínica de VIH de la Caja Costarricense de Seguro Social.

**Abreviaturas:** ABC, Abacavir; AZT, zidovudina; CV, carga viral; ddI, didanosina; EFV, efavirenz; d4T, estavudina; ETV, etravirina; IDV, indinavir; IP, inhibidor de proteasa; IP/r, inhibidor de proteasa reforzado con ritonavir; ITIN, inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósidos; ITINN, inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos; 3TC, lamivudina; LPV, lopinavir; MVC, maraviroc; NFV, nelfinavir; RAL, raltegravir; RTV, ritonavir; SQV, saquinavir; TARV, terapia antirretroviral; TDF, tenofovir.

**Correspondencia:**  
antosol@racsa.co.cr

El objetivo de esta guía de terapia antirretroviral, es presentar las recomendaciones al momento del abordaje, control y seguimiento de los individuos, con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), a quienes se requiere iniciar terapia antirretroviral (TARV). Se desarrollará aspectos referentes a criterios de inicio de la TARV, esquemas terapéuticos recomendados para inicio de tratamiento, monitoreo y seguimiento, consideraciones generales para promover una adecuada adherencia a la terapia, así como la definición y abordaje de la falla terapéutica.

Esta guía recoge información actualizada a nivel internacional,<sup>1-6</sup> adaptada a la realidad costarricense, y se refiere específicamente al abordaje institucional en la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

### Requisitos y criterios de inicio para la TARV

Para considerar el inicio de la TARV a personas infectadas por VIH, son requisitos fundamentales dentro de la CCSS: ser asegurado en la institución, tener indicación médica de inicio de tratamiento,

Cuadro 1. Evaluación de la condición para el inicio de la TARV: factores relacionados con la adherencia y toma de decisiones	
Relacionados con el paciente	Relacionados con el sistema
Depresión	Distancia del centro de salud
Uso de alcohol o drogas ilícitas	Desabastecimientos de los ARV
Problemas cognitivos-memoria	Red de apoyo
Bajo nivel educativo	
Reconocer, discutir y reducir al mínimo los problemas (violencia, déficit cultural, discapacidades) Respetar la posición del paciente (principio de autodeterminación), establecer confianza, informar	

y completar la evaluación previa y control por parte del equipo interdisciplinario de las clínicas de manejo integral del VIH, de los centros que suministran TARV (Cuadro 1).

#### Indicaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral<sup>1-4</sup>

#### Pacientes sintomáticos con infección crónica

El inicio de la terapia antirretroviral está indicado en todo paciente con infección por VIH corroborada con las pruebas correspondientes, que se presente sintomático a causa de la enfermedad, en estadio B o C, según la clasificación del Centro de Control de Infecciones de los EEUU (CDC) (Cuadro 2), independientemente del conteo de linfocitos T CD4<sup>+</sup> o el nivel de carga viral (CV) que manifieste. La TARV se debe comenzar tan pronto como sea posible, en todo paciente con enfermedad oportunista definitiva, de preferencia una vez que se haya iniciado el tratamiento para esta y se encuentre bajo control. Se debe evaluar con cuidado la posibilidad de interacciones medicamentosas y el riesgo de síndrome de reconstitución inmune.

#### Pacientes asintomáticos con infección crónica

En los pacientes que se presentan con infección crónica por VIH, pero asintomáticos, se utilizan los siguientes criterios para decidir el inicio de esta:<sup>7</sup>

- CD4+ < 350 cels/mm<sup>3</sup>, se iniciará lo antes posible
- CD4+ 350-500 cels/mm<sup>3</sup>, se iniciará luego de discutir con el paciente los pro y contras de los antirretrovirales
- CD4+ >500 cels/mm<sup>3</sup>, en general, se recomienda diferir. Sin embargo, se debe considerar el inicio de tratamiento en las situaciones siguientes: embarazada, independiente de conteo de linfocitos TCD4 (ver guías mujer embarazada infectada por VIH); carga viral > 100.000 copias/ml (2 CV consecutivas); descenso en el conteo de linfocitos T CD4+ ≥ 100 células/mm<sup>3</sup> en 1 año; edad mayor a 50 años; coinfección con virus HBV o HCV y neoplasias no definitivas. Se evaluará, según circunstancias individuales, la presencia de enfermedad cardiovascular, renal o hepática, así como los casos de parejas serodiscordantes.

#### Terapia de inicio general para adolescentes (> 13 años) y adultos

Cuando se ha decidido iniciar la TARV según los criterios expuestos, se seleccionan las drogas antirretrovirales que se utilizarán. Los esquemas se basan en el uso de al menos tres medicamentos antirretrovirales en conjunto, dirigidos siquiera contra dos blancos de acción. Es fundamental iniciar todos los medicamentos simultáneamente; nunca se debe comenzar ni prescribir esquemas incompletos o parciales.<sup>8</sup>

Los medicamentos ARV se clasifican según el blanco al que se dirigen en el ciclo de replicación del VIH. En este momento hay 5 categorías: inhibidores de la entrada del VIH a la célula; inhibidores del transcriptasa inversa, que según su forma de actuar se dividen en inhibidores análogos de los nucleósidos/nucleótidos; inhibidores no nucleósidos (ITIN, ITINN); inhibidores de la integrasa (II), e inhibidores de la proteasa (IP). La lista actual de medicamentos disponibles para el tratamiento

Cuadro 2. Clasificación del Centro de Control de Enfermedades de los EEUU de la infección por el VIH en adolescentes y adultos(1993)			
Categoría inmunológica	Categorías clínicas		
	A	B	C
Conteo de linfocitos T CD4 +	Infección asintomática o infección aguda	Infección sintomática no A ni C	Infecciones indicadoras de Sida
≥500 céls/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
200-499 céls/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
< 200 céls/ mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

**Cuadro 3. Listado actual de antirretrovirales, según familias, aprobados por FDA, 2012**

ITIN	ITINN	IP	Inhibidores fusión	Inhibidores	ITIN	ITINN
Zidovudina	Efavirenz	Nelfinavir	Enfuvirtide	Maraviroc	Raltegravir	Combivir
Lamivudina	Nevirapina	Indinavir				Trizivir
Emtricitabina	Etravirina	Saquinavir				Atripla
Estavudina	Rilpivirina	Lopinavir/r				
Didanosina		Atazanavir				
Abacavir		Fosamprenavir				
Tenofovir		Tipranavir				
		Darunavir				

**Cuadro 4. Antirretrovirales para el inicio de la TARV**

Elegir una droga de la columna A y una combinación de nucleósidos de la columna B	A	B	Consideraciones
Recomendados	Efavirenz	AZT + 3TC TDF + 3TC	<b>EFV:</b> no se recomienda en mujeres embarazadas (1er trimestre) o que no utilicen consistentemente métodos de contracepción confiables. <b>TDF:</b> si bien el tenofovir/3TC cuenta con evidencia <b>AI</b> sobre su eficacia y tolerabilidad para su uso de inicio de tratamiento antirretroviral, por una cuestión de costo-efectividad se recomienda utilizar cuando no sea posible emplear la combinación recomendada por esta guía, y en pacientes con infección crónica por HBV.
Alternativas	LPV/r	ABC + 3TC ddl + 3TC	<b>ABC:</b> debe utilizarse con precaución en pacientes con cargas virales > 100000 copias/mL, y en pacientes con alto riesgo cardiovascular <b>ddl:</b> utilizar solo cuando no se puedan emplear otros nucleósidos

de la infección por VIH, aprobados por la FDA, divididos por categoría, se presenta en el Cuadro 3.<sup>9</sup>

La selección del régimen se individualiza con base en eficacia virológica, toxicidad, frecuencia en la administración, interacciones medicamentosas y comorbilidades. La evidencia indica que es posible iniciar un esquema antirretroviral con ITINN o con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir, ya que ambos regímenes son de similar eficacia.<sup>10</sup>

El paciente debe contar con un conteo de linfocitos T CD4,<sup>+</sup> realizado al menos 2 meses antes del inicio de la TARV, y es fundamental que el equipo interdisciplinario se asegure de la preparación del paciente para un mejor cumplimiento y adherencia.

Para iniciar la TARV el paciente debe ser instruido en forma individualizada sobre la toma de los medicamentos, su respuesta esperada y sus efectos adversos; se requiere firmar el consentimiento informado para el tratamiento y se debe crear un horario personalizado de la toma, conforme sus necesidades. Cada equipo interdisciplinario será el encargado de coordinar cuáles personas realizarán esta función (farmacéuticas, enfermeras o psicólogos).

#### Opciones terapéuticas

#### Antirretrovirales y asociaciones de antirretrovirales NO recomendados:<sup>3,9</sup>

No deben utilizarse, por ninguna circunstancia, los siguientes:

1. Cualquier ARV utilizado como monoterapia para inicio de tratamiento
2. Biterapia con inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos
3. Combinaciones de estos, en ningún esquema: AZT + d4T, d4T + ddI, TDF + ddI
4. Esquemas compuestos por 3 ITRN, solamente
5. Combinación de dos inhibidores de proteasa (excepto ritonavir utilizado como potenciador).

### Esquemas de primera elección para iniciar TARV (Cuadro 4)

Este tipo de esquemas es el recomendado para adultos y adolescentes mayores de 13 años, excepto mujeres en edad fértil con potencial de quedar embarazadas, o personas que tengan contraindicaciones al efavirenz, como los individuos con depresión severa.<sup>10</sup>

- **Esquema 1:** (EFV, 600 mg HS) + lamivudina (3TC 150 mg c/12 h) + zidovudina (AZT, 300 mg c/12h)
- **Esquema 2:** EFV (600 mg HS) + 3TC (150mg c/12h) + tenofovir (TDF, 300 mg c/24h)
- **Esquema 3:** EFV (600 mg HS) + 3TC (150 mg c/12 h) + abacavir (ABC 300 mg c/12h)
- **Esquema 4:** Lopinavir/ritonavir (LPV/rtv, 400/100 mg c/12 h) +3TC +AZT o TDF o ABC

Este último es el esquema recomendado para las mujeres con potencial de quedar embarazadas.

Elas no deben recibir efavirenz por el riesgo de teratogenicidad en el primer trimestre, ni d4T o ddI, debido a que el síndrome de toxicidad mitocondrial se ha reportado con más frecuencia en embarazadas. La información acerca del uso de TDF en embarazadas es aún limitada.

### Monitoreo y seguimiento

Una vez iniciada la terapia, el paciente debe ser evaluado a las 2-4 semanas, para monitorear adherencia y efectos secundarios, vigilar por interacciones farmacológicas, toxicidades y síndrome de reconstitución inmune. Se recomienda una evaluación clínica y de laboratorio, por efectos secundarios, a las 4 semanas de inicio, con hemograma, especialmente en los casos que inician zidovudina, y pruebas de función renal y hepáticas.

A partir de ese momento, los pacientes deberán tener seguimiento médico cada 4 meses para evaluar: carga viral, conteo de linfocitos T CD4+, hemograma, glucosa en ayunas, pruebas de función renal, perfil lipídico, pruebas de función hepática, electrolitos, aclaramiento endógeno de la creatinina y examen general de orina. Los pacientes que utilizan tenofovir deben tener medición de glucosuria, fosfaturia y proteinuria, 1 vez al año.

Cuando el paciente ha tenido 2 cargas virales indetectables, el seguimiento será cada seis meses, según criterio médico.

En todas las consultas médicas se debe evaluar la adherencia del paciente, así como las interacciones farmacológicas y toxicidades. El seguimiento por parte de los otros miembros del equipo dará énfasis a la adherencia, apoyo emocional, nutrición, intervención social, etc., y será individualizado. Es preciso que cualquier sospecha de toma inadecuada de medicamentos origine una evaluación del caso a cargo del equipo interdisciplinario.

### Modificaciones de terapia

#### Cambio de terapia en personas con adecuada supresión virológica

Los cambios en el esquema de TARV cuando el paciente se encuentra con carga viral no detectable, se indican debido a circunstancias especiales: toxicidad, efectos adversos, embarazo planeado o inesperado, simplificación de esquema, interacciones potenciales y comorbilidades.

Para efectuar estas modificaciones se siguen algunos principios generales: cambios dentro de la misma familia de ARV tienen un efecto droga específico; reducción de las dosificaciones en los INTR; cambio de IP/r a INNTR, que solo es posible si no hay historia de falla virológica previa, si los INTR están plenamente activos.

No se deben realizar: interrupciones programadas o no programadas del tratamiento, terapia secuencial, biterapia o 3 INTR sin IP.

#### Cambio de terapia en personas sin supresión virológica

Se sospecha **falla terapéutica**<sup>1</sup> cuando hay progresión de la enfermedad después de comenzada la TARV, o no hay mejoría clínica en los siguientes tres meses posteriores al inicio de los antirretrovirales.

Se define **falla virológica**<sup>1,2</sup> como la incapacidad de alcanzar o mantener suprimida la replicación viral (a una carga viral <200 copias/ml), luego de 6 meses de terapia ARV.

Las primeras medidas generales que se deben tomar al detectar la falla virológica son:<sup>3,4,8</sup>

- Evaluar la tolerancia y la adherencia por parte del paciente al régimen que recibe.
- Recordar que la falta de adherencia es uno de los principales motivos de falla terapéutica.
- Descartar interacciones farmacocinéticas con medicamentos concomitantes y con alimentos, así como mala absorción.

Si luego de ajustar adherencia y resolver interacciones farmacocinéticas, el paciente continúa en fallo, se debe realizar

**Cuadro 5. Efectos adversos más frecuentes de los inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos**

	AZT	D4T	ddl	3TC	ABC	TDF
<b>Piel</b>	Uñas pigmentadas				Exantema	
<b>G. Intestinal</b>	Náuseas	Pancreatitis	Pancreatitis			
<b>Hígado</b>	Esteatosis	Esteatosis	Esteatosis Fibrosis			
<b>Cardiovascular</b>			Cardiopatía isquémica		Cardiopatía isquémica	
<b>Muscular</b>	Miopatía					
<b>Genitourinario</b>						Sd Fanconi
<b>Sistema nervioso central</b>		Neuropatía periférica	Neuropatía periférica			
<b>Grasa corporal</b>	Lipoatrofia	Lipoatrofia				
<b>Metabólico</b>	Dislipidemia Acidosis láctica	Dislipidemia Acidosis láctica	Acidosis láctica			
<b>Otros</b>	Anemia				Hipersensibilidad	Disminución de densidad ósea

**Cuadro 6. Efectos adversos más frecuentes de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa**

	Efavirenz	Nevirapina	Etravirina
<b>Piel</b>	Exantema	Exantema	Exantema
<b>Hígado</b>	Hepatitis	Hepatitis	
<b>Sistema nervioso central</b>	Depresión, ideación suicida, mareos trastornos sueño		
<b>Metabólico</b>	Dislipidemia Ginecomastia		
<b>Otros</b>	Teratogénesis	Hipersensibilidad sistémica	

genotipo (se requiere carga viral > 1000 copias/ml), en cualquier situación de falla virológica y mientras el paciente está recibiendo el TAR fallido, o máximo durante las 4 semanas siguientes a su suspensión. Debe considerarse los estudios de resistencia efectuados antes de interpretar un nuevo resultado de genotipo.

Conviene valorar la solicitud de una prueba de tropismo, si se piensa en maraviroc como opción de tratamiento.

Si la carga viral está en valores entre 20 y 1000 copias/ml, es pertinente antes de modificar la terapia, reevaluar la adherencia y la carga viral, en 1 - 2 meses. Si es posible, se debe optimizar el esquema y simplificar o reducir la cantidad de comprimidos, o el intervalo de dosificación.

### Recomendaciones para el manejo de la falla virológica:<sup>5,6</sup>

Si el resultado del análisis del genotipo no arroja mutaciones asociadas a resistencia, a pesar del valor de la carga viral confirmado mayor a 1000 copias/ml, se debe reevaluar adherencia e interacciones farmacológicas. En caso de no documentar mutaciones de resistencia, es preciso cambiar a un régimen supresor basado en la historia de uso de los ARV.

Conviene tener en cuenta que el objetivo del nuevo régimen, independientemente de la cantidad de fallos previos, debe ser la disminución de la carga viral plasmática a menos de 400 copias/ml en 3 meses, y a menos de 50 copias/ml en 6 meses.

<b>Cuadro 7. Efectos adversos más frecuentes de los inhibidores de la proteasa</b>					
	<b>Indinavir</b>	<b>Saquinavir</b>	<b>Lopinavir</b>	<b>Atazanavir</b>	<b>Darunavir</b>
<b>Piel</b>	Piel seca Distrofia ungueal				
<b>Gastrointestinal</b>	Náuseas y diarrea ++	Náuseas y diarrea ++	Náuseas y diarrea +++	Náuseas y diarrea +	Náuseas y diarrea +
<b>Hígado</b>	Ictericia			Ictericia	
<b>Cardiovascular</b>	Cardiopatía isquémica		Cardiopatía isquémica		
<b>Urinario</b>	Nefrolitiasis			Nefrolitiasis	
<b>Grasa corporal</b>	Aumento grasa abdominal				
<b>Metabólico</b>	Dislipidemia DM +++	Dislipidemia ++	Dislipidemia +++	Dislipidemia +	Dislipidemia ++

<b>Cuadro 8. Efectos adversos más frecuentes de los inhibidores de la entrada del VIH y los inhibidores de integrasa</b>			
	<b>Inhibidores fusión</b>	<b>Inhibidores de integrasa</b>	<b>Inhibidores de CCR5</b>
<b>Piel</b>	Reacciones en el sitio de inyección		
<b>Gastrointestinal</b>		Náuseas	
<b>Hígado</b>			Hepatitis
<b>Cardiovascular</b>			Cardiopatía isquémica
<b>Muscular</b>		Miopatía	
<b>Sistema nervioso central</b>		Cefalea	
<b>Otros</b>	Hipersensibilidad Riesgo de neumonía		Riesgo de infecciones

Es preciso que en el nuevo régimen se utilice al menos dos (preferentemente 3) drogas activas, según el genotipo actual, datos previos e historia de medicamentos del paciente. Si es posible, se debe incluir al menos una clase de drogas no utilizada antes, evitar la monoterapia funcional y administrar dos inhibidores de proteasa potenciados.

Si no existen 2 drogas activas disponibles, debe diferirse el cambio, a menos que el conteo de linfocitos CD4 sea inferior a 100/mm<sup>3</sup> o exista progresión clínica; en ese caso el objetivo será preservar la función inmune. Cuando en el esquema esté presente la lamivudina, tiene que considerarse mantenerla, aún si se documenta la mutación (M184V/I).

Cuando se utiliza un IP/r en el esquema de inicio y el diagnóstico de falla virológica es “precoz”, puede que no se

detecten mutaciones en el gen de la proteasa. En este caso deben cambiarse los ITIN y puede mantenerse el IP/r, a no ser que exista intolerancia, toxicidad o mala adherencia.

Como norma general, se recomienda que a los pacientes con múltiples fracasos terapéuticos no se les suspenda la TARV, pues en estos casos el tratamiento continúa aportando beneficios desde el punto de vista inmunológico y clínico. Si existen opciones terapéuticas disponibles, se debe ponderar la simplicidad del régimen, la posibilidad de interacciones, la toxicidad y las posibilidades futuras. Si las opciones son limitadas, conviene considerar nuevas drogas empleadas en estudios clínicos aprobados por las autoridades de salud del país.

Es necesario valorar el cumplimiento y la disposición del paciente para afrontar el nuevo tratamiento con sus potenciales

efectos adversos (ver cuadros 5-8), interacciones medicamentosas, restricciones alimentarias y cambios en la medicación concomitante.

Líneas para cambio, en caso de no contar con genotipo

### 1. Pacientes que habían recibido un primer esquema basado en efavirenz

Opciones: Parte A	Parte B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopinavir/ritonavir (400/100) c/12 horas</li> </ul>	Un ITIN que el paciente no haya recibido de previo + 3TC
La selección entre las opciones dependerá de antecedentes de tolerancia, dislipidemia y reacciones adversas a medicamentos, entre otros.	

### 2. Pacientes que habían recibido un primer esquema basado en nelfinavir, IDV/RTV, saquinavir

Opciones: Parte A	Parte B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopinavir/ritonavir (400/100) c/12 horas</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Un ITIN que el paciente no haya recibido de previo y un ITINN (sí el paciente no ha recibido ninguno de previo).</li> <li>Dos ITIN que el paciente no haya usado con anterioridad. De no ser posible, utilizar los dos ITIN menos utilizados por el paciente o con menores posibilidades de generar resistencia.</li> </ol>
La selección entre las opciones dependerá de antecedentes de tolerancia, dislipidemia y reacciones adversas a medicamentos, entre otros.	

### 3. Pacientes que habían recibido lopinavir/ritonavir:

Opciones: Parte A	Parte B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar el uso de dos IP no utilizados (darunavir) + una droga de otra familia: inhibidor de fusión, del CCR5, de la integrasa, INNTR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dos ITIN no utilizados</li> <li>De no ser posible, utilizar los dos ITIN menos utilizados por el paciente o con menores posibilidades de generar resistencia.</li> <li>Un ITIN que el paciente no haya recibido de previo + 3TC.</li> </ul>

## Referencias

- Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 1-239. 2012 Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adultan-dAdolescentGL.pdf>. Accedido 15 de abril 2012
- Asociación Panamericana de Infectología. Recomendaciones para el manejo de la terapia antirretroviral en el adulto. 2008 <http://www.apinfectologia.org/moduledescargas>. Accedido 15 de abril 2012.
- EACS Guidelines Version 6, 2011 [http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines\\_v6\\_spanish.pdf](http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines_v6_spanish.pdf). Accedido 15 de abril 2012
- Manejo de los pacientes adultos con infección por VIH. Argentina agosto 2011
- <http://www.sadi.org.ar/recomendaciones.html>. Accedido 15 de abril 2012.
- Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. WHO 2010.
- <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en>. Accedido 15 de abril 2012.
- Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana enero 2012. <http://www.gesida-seimc.org/>. Accedido 15 de abril 2012
- 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; 360:1815-1826.
- Wainberg MA, Zaharatos GJ, Brenner BG. Development of antiretroviral drug resistance. *N Engl J Med* 2011; 365:637-646.
- Características de los fármacos antirretrovirales. Ribera Esteban, Tuset Montse, Martín Maite, Del Cacho Elena. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(5): 362- 391 (accedido de <http://www.elsevier.es> el 18/05/2011)
- Pulido F, Arribas JR, Miro 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-naive patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:343-350