

Recomanacions per a l'inici del tractament antiretroviral

E. MARTÍNEZ

EL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL ÉS NECESSARI

Si l'HIV infecta a una persona i es reproduïx dins del seu organisme, pot produir danys al sistema immunitari. Després d'un període més o menys llarg, el sistema immunitari es debilita i l'organisme es fa vulnerable a determinades malalties, considerades "oportunistes". Quan això passa, a la persona se la diagnostica de sida i el seu pronòstic pot ser fatal si no hi ha un tractament adequat. Per a molts adults que viuen en una zona desenvolupada com Catalunya, el temps mitjà entre la infecció per l'HIV i el desenvolupament de la sida, sense tractament antiretroviral, és d'uns 10 anys.

Afortunadament, aquesta previsió no es compleix si els pacients reben tractament antiretroviral. Els assajos clínics han mostrat sense cap mena de dubte que els fàrmacs anti-HIV poden permetre que les persones infectades visquin durant molt de temps. El tractament és, per tant, una opció molt important i les persones infectades haurien de tenir l'oportunitat de considerar seriosament el començament del tractament abans que l'HIV hagi danyat greument el seu sistema immunitari.

QUAN COMENÇAR?

No existeix una resposta senzilla a aquesta pregunta. La resposta serà més fàcil i precisa segons diversos factors, com el grau de coneixement que existeix sobre el risc de progressió de la infecció per l'HIV sense i amb tractament antiretroviral, la disponibilitat de fàrmacs i pautes antiretrovirals, la toxicitat i la capacitat d'adhesió a aquests fàrmacs i, evidentment, les característiques individuals de cada pacient. El que sí ha de tenir-se ben clar és que generalment el començament del tractament antiretroviral mai és tan urgent com perquè no pugui discutir-se amb deteniment entre el metge i el pacient.

La situació clínica, basada en la càrrega viral, la xifra de cèl·lules CD4 i la presència o no de manifestacions clíniques, determinarà, en gran mesura, la recomanació general d'inici del tractament antiretroviral. Tanmateix, no és menys important que el pacient compregui que el tractament antiretroviral és necessari i accepti comprometre's a prendre una determinada pauta prèviament discutida amb el seu metge.

Experts de diferents països han redactat recomanacions consensuades sobre l'inici del tractament antiretroviral. Aquestes recomanacions solen actualitzar-se periòdicament per incorporar-hi canvis generats per noves evidències científiques. Les recomanacions emeses solen graduar-se en funció de la qualitat de l'evidència, que de major a menor importància pot venir de: assajos aleatoritzats amb objectius clínics, assajos aleatoritzats amb marcadors intermedis, cohorts observacionals i opinions d'experts basades en altres evidències menys contundents.

Les recomanacions emeses actualment sobre el moment més adequat per començar el tractament antiretroviral són més conservadores que les que s'havien formulat en els últims 1 a 2 anys. Això es deu a diversos factors. En primer lloc, estudis recents han demostrat que el tractament antiretroviral actual, ni en les circumstàncies més òptimes, és capaç d'eradicar la infecció per l'HIV. En segon lloc, les pautes potents actuals de tractament antiretroviral s'associen amb un risc considerable de toxicitats, com lipodistròfia, dislipèmia, resistència a la insulina i lactacidèmia,

entre d'altres, que comprometen la salut i la qualitat de vida i per a les que no es coneix un tractament o prevenció adequats. Per últim, existeix una preocupació real sobre la dificultat per mantenir l'adhesió a llarg termini i sobre el risc de desenvolupar resistència farmacològica en les persones que siguin incapaces d'aconseguir una supressió sostinguda de la replicació viral, proporció que en la vida real pot arribar a ser del 50% dels pacients. Per tant, l'objectiu realista del tractament antiretroviral ha de ser prolongar la supervivència i millorar la qualitat de vida dels pacients infectats per l'HIV. Les recomanacions prèvies, més agressives, per a l'inici del tractament antiretroviral, estaven basades en la progressió inevitable de la infecció per l'HIV en persones que rebien tractament subòptim amb anàlegs de nucleòsids o que no rebien tractament antiretroviral en absolut, i en l'eufòria desencadenada pels resultats a curt i mitjà termini amb la utilització generalitzada de les pautes potents antiretrovirals. Un punt important que no s'ha d'oblidar és que la validesa de qualsevol recomanació d'inici antiretroviral no està provada i, per tant, aquesta recomanació no s'ha de considerar com absoluta o inamovible.

La Taula 1 intenta il·lustrar els punts de debat entre els arguments per començar el tractament antiretroviral tan aviat com sigui possible i els motius que suggereixen una actitud conservadora.

PRIMOINFECCIÓ PER L'HIV

Si es detecta clínicament, el diagnòstic de primoinfecció per l'HIV pot representar una oportunitat especial per a la intervenció terapèutica. Aquesta situació especial es deu a tres circumstàncies particulars de la primoinfecció per l'HIV. En primer lloc, existeix una menor diversitat genètica de l'HIV; en segon lloc, la capacitat viral per infectar diferents tipus de cèl·lules pot estar limitada; i en tercer lloc, la capacitat per generar una resposta immunològica és major que en la infecció crònica per l'HIV.

Les pautes triples de tractament antiretroviral aconsegueixen suprimir de forma eficaç la replicació de l'HIV en plasma i teixit limfàtic de la

TAULA 1. Arguments per endarrerir o no el tractament antiretroviral.

Punts a considerar	Arguments per començar tan aviat com sigui possible	Arguments per endarrerir el començament
Preservar el funcionament del sistema immunitari	Començar el tractament aviat pot ajudar a preservar el funcionament correcte del sistema immunitari.	El sistema immunitari funciona adequadament fins que el recompte de cèl·lules CD4 cau per sota de 200/jul.
Endarrerir l'aparició de resistència farmacològica	Començar el tractament aviat pot ajudar a endarrerir l'aparició de resistència. Quan més se li permeti a l'HIV replicar-se, més probable és que apareguin mutacions que puguin seleccionar-se una vegada s'ha començat el tractament.	La resistència apareixerà independentment de quan es comenci el tractament antiretroviral. Encara que el tractament aconsegueixi una supressió de la replicació viral, el virus continua replicant-se en l'organisme i pot fer-se resistent. A més, començar el tractament aviat significa desenvolupar resistència aviat, abans que els fàrmacs siguin absolutament necessaris.
Ajudar que el sistema immunitari lluiti contra l'HIV	Començar el tractament aviat, quan el sistema immunitari encara està preservat, podria ajudar a mantenir o corregir la capacitat del sistema immunitari per controlar l'HIV.	A no ser que el tractament es comenci pocs dies després de la infecció, el sistema immunitari ràpidament perd gran part de la seva capacitat per lluitar contra l'HIV. A més, si el tractament atiretroviral aconsegueix suprimir eficaçment la replicació viral, és possible que no es mantingui el record immunològic que necessita una certa presència d'HIV.
Eradicació	Començar el tractament aviat, especialment quan la càrrega viral és baixa, pot accelerar el temps que es necessita per eradicar l'HIV de l'organisme.	No hi ha evidència que suggereixi que l'HIV pugui ser eradicat, independentment de la càrrega viral o de quan es comenci el tractament.
Efectes secundaris	Començar el tractament aviat, quan el pacient encara està i té un sistema immunitari preservat, pot reduir les possibilitats d'experimentar efectes secundaris com intolerància digestiva, polineuropatia i mielosupressió.	Començar el tractament aviat pot incrementar el risc de desenvolupar efectes secundaris tardans, com problemes metabòlics o dany orgànic.
Adhesió	Començar el tractament aviat generalment implica prendre menor quantitat de fàrmacs, especialment perquè no serà necessari prendre profilaxi per a les infeccions oportunistes.	Mentre no hi hagi una evidència clara que començar el tractament aviat allarga realment la vida dels pacients, el fet de començar aviat simplement significa tenir que prendre-ho correctament durant més temps.

majoria dels pacients tractats al cap de pocs mesos d'infecció per l'HIV. Estudis recents han demostrat que poc després de la primoinfecció per l'HIV hi ha una resposta "helper" específica i potent dels CD4 enfront de l'HIV. Aquesta situació contrasta amb la de la infecció crònica on la resposta "helper" específica dels CD4 enfront de l'HIV generalment acaba perdent-se, a excepció dels pacients "no progressors a llarg termini" (*long-term non-progressors*). Aquestes respostes CD4 "helper" poden ser importants per mantenir una resposta CD8 adequada. Aquesta resposta immunitària apareix en persones que reben tractament antiretroviral potent poc després de la primoinfecció per l'HIV i constitueixen la millor evidència biològica que el tractament en aquest moment pot resultar beneficiós. Així mateix, informacions recents suggereixen que la reconstitució immunològica és més ràpida i completa en els pacients que comencen tractament durant la primoinfecció que en els que ho fan posteriorment. Tanmateix, es desconeix si el tractament en un estadi tan primerenc de la infecció per l'HIV pot modificar la seva història natural a llarg termini.

En alguns pacients tractats molt poc temps després de la primoinfecció per l'HIV s'ha comunicat que la supressió del tractament antiretroviral no va seguir invariablement d'un rebrot de la virèmia. Tanmateix, es coneix amb claredat el paper en la supressió de la replicació viral i el reforçament de les respostes CD4 de determinats fàrmacs que han estat utilitzats en la primoinfecció per l'HIV i que tenen un efecte inhibitor de l'activació CD4 com la hidroxiurea o la ciclosporina A.

Ja que, tot i les moltes incerteses, sembla que el tractament de la primoinfecció per l'HIV ofereix dades més favorables que en el cas de la infecció crònica, seria raonable considerar el tractament de la primoinfecció per l'HIV dins d'un assaig clínic. Els potencials beneficis teòrics del tractament de la primoinfecció per l'HIV haurien d'estar contrastats amb els riscos de toxicitat. També és precís considerar que, malgrat una disminució intensa de la càrrega viral plasmàtica, la replicació de l'HIV pot no quedar totalment abolida amb el consegüent risc de desenvolupament de resistència o de transmissió del virus resistent. Atès que la durada

òptima del tractament no se sap, s'hauria d'assumir que es requerirà tractament indefinit i que l'adhesió a aquest tractament també pot veure's compromesa per moltes i variades circumstàncies.

INFECCIÓ PER L'HIV SIMPTOMÀTICA

Tots els pacients infectats per l'HIV que tinguin o hagin tingut esdeveniments oportunistes definitoris de sida, o que presentin qualsevol simptomatologia directa o indirectament associada a la infecció per l'HIV haurien de començar tractament antiretroviral. Aquesta recomanació es basa, per una banda, en el pronòstic fatal a curt o mitjà termini que tenen els esdeveniments oportunistes definitoris de la sida si no es tracta adequadament la infecció per l'HIV i, per una altra banda, el risc de patir esdeveniments oportunistes quan ja s'ha produït una infecció per l'HIV simptomàtica.

INFECCIÓ PER L'HIV ASIMPTOMÀTICA

No existeixen estudis controlats que abordin de forma adequada quan és el moment òptim per començar el tractament antiretroviral en els pacients amb infecció per l'HIV asimptomàtica. La decisió sobre quan començar el tractament en aquest grup de pacients ve determinada principalment per dues consideracions: el risc a curt termini de desenvolupar sida abans del tractament i l'eficàcia potencial de començar el tractament segons sigui la xifra de cèl·lules CD4.

Diversos estudis de cohorts, amb un seguiment relativament escàs, presentats en la 8^a Conferència sobre Retrovirus i Infeccions Oportunistes (1-3) suggereixen que els pacients que inicien tractament quan el recompte de cèl·lules CD4 és inferior a 200/ μ l tenen un major risc de mortalitat comparat amb els que comencen per sobre d'aquest nivell. Tanmateix, aquests estudis són incapaços d'evidenciar diferències entre els pacients que comencen amb més de 200 CD4/ μ l. Per una altra banda,

altres estudis de cohort suggereixen que els pacients que endarrereixen el tractament fins que la xifra de limfòcits CD4 baixi per sota de 200/ μ l poden tenir respostes immunològiques i virològiques similars als que comencen més aviat (4). Finalment, un estudi de la cohort Suïssa suggereix que els pacients que comencen tractament amb més de 350 cèl·lules CD4/ μ l tenen un menor risc de progressió a sida o mort que els que comencen per sota d'aquesta xifra (5). En aquest últim estudi, malgrat el control de totes les variables pertinents, existeixen diferències entre els que comencen aviat i els que comencen tard, que poden esbiaixar els resultats o, si més no, obliguen a interpretar-los amb cautela. Els que comencen tard tenen una major taxa de pèrdues en un seguiment i només un 18% d'ells realment va iniciar el tractament mentre estava en observació, malgrat el descens de les cèl·lules CD4 i l'aparició d'esdeveniments clínics.

La interpretació d'aquests estudis no és senzilla. Tot i que intenten avaluar els beneficis del tractament en termes de descens de cèl·lules CD4, no permeten respondre quan és el moment òptim per començar el tractament. Les taxes d'esdeveniments clínics segons les xifres basals de cèl·lules CD4 reflecteixen principalment l'estat del pacient abans de començar el tractament, més que l'efecte d'aquest tractament. Aquesta circumstància és radicalment diferent de la de la càrrega viral, on els canvis d'aquesta es deuen quasi completament a l'efecte del tractament. Simplement perquè la taxa d'esdeveniments en el grup amb 200-350 cèl·lules CD4/ μ l sigui més gran que en el grup amb més de 350 cèl·lules CD4/ μ l, no és correcte concloure que el tractament té menys eficàcia en el grup amb menys CD4.

Totes aquestes dades suggereixen que el tractament antiretroviral hauria d'iniciar-se, sempre que fos possible, abans que la xifra de CD4 caigui per sota de 200/ μ l. En els pacients que tenen xifres de CD4 per sobre de 200/ μ l, el començament del tractament hauria de tenir en compte factors addicionals, com la velocitat de descens de la xifra de CD4, el desig personal del pacient i la xifra de la càrrega viral. Una càrrega viral elevada (>55.000 còpies/ml), segons l'estudi de Mellors i col·laboradors (6), prediu un descens més ràpid dels CD4 i constitueix un factor de risc independent per a la progressió a sida i la mort. Tanmateix, aquestes

dades provenen d'una època prèvia a la introducció rutinària del tractament antiretroviral potent i poden no reflectir realment la situació actual. Encara que la càrrega viral basal pot afectar negativament la resposta virològica en alguns estudis prospectius, aquesta situació no es reproduïx en totes les cohorts ni amb totes les pautes de tractament utilitzades. És per això que aquest fet potser demostra les diferències en l'eficàcia de les diferents combinacions en pacients amb càrrega viral basal elevada, i constitueix més un indicador de amb què començar que de quan començar. La xifra absoluta de cèl·lules CD4 és allò que millor pot guiar en la decisió sobre quan començar.

En els pacients amb infecció per l'HIV asimptomàtica i xifres de cèl·lules CD4 per sobre de 350/ μ l, existeixen poques dades que recolzin el començament del tractament. Tanmateix, hi ha raons poderoses per considerar endarrerir el tractament per minimitzar la toxicitat a llarg termini i disminuir el risc d'aparició de resistència als antiretrovirals. L'endarreriment del tractament pot permetre als pacients que el comencin més tardanament prendre fàrmacs més simples, menys tòxics i possiblement més potents. Aquesta consideració és especialment important, ja que els pacients sense experiència antiretroviral prèvia aconseguïen generalment els millors resultats sigui quina sigui la combinació de tractament utilitzada. La Taula 2 sintetitza les opcions sobre la decisió de començar el tractament respecte a la xifra de cèl·lules CD4, segons la informació científica disponible actualment.

TAULA 2.

Opcions per començar o no el tractament segons sigui la xifra de CD4.

Xifra de CD4	Actitud recomanada
>350/ μ l	Endarrerir el tractament
200-350/ μ l	Valorar iniciar el tractament segons la velocitat de caiguda dels CD4, la presència de símptomes d'infecció per l'HIV, les preferències del pacient i la càrrega viral
<200/ μ l	Iniciar tractament

NECESSITAT DE GUIAR EL TRACTAMENT INICIAL MITJANÇANT UN TEST DE RESISTÈNCIES

Si es decideix fer tractament antiretroviral en la primoinfecció per l'HIV, sembla raonable realitzar un test de resistència genotípica, ja que fins a un 15% dels pacients primoinfectats en el nostre medi poden tenir resistències, especialment als nucleòsids (5).

Amb les xifres actuals de prevalença de mutacions amb impacte clínic (8% per als nucleòsids i 6% per als inhibidors de la proteasa, aproximadament), no es recomana realitzar un test de resistència de forma rutinària per guiar el tractament antiretroviral de pacients amb infecció crònica per l'HIV. Tanmateix, sembla convenient realitzar estudis de vigilància epidemiològica que proporcionin informació detallada i actualitzada de la prevalença de resistències primàries a l'àrea de Catalunya. Un augment significatiu en la prevalença d'aquestes podria obligar a recomanar la determinació de resistències prèviament al tractament, independentment de la durada de la infecció per l'HIV.

PAUTES ANTIRETROVIRALS INICIALS

Amb l'excepció potencial de pacients amb càrregues virals molt elevades, en què existeix alguna evidència que els tractaments amb més de tres fàrmacs antiretrovirals poden produir un descens més ràpid de la càrrega viral (encara s'ha de veure si aquesta situació condueix a millors resultats a llarg termini), s'accepta que el tractament antiretroviral estàndard en pacients sense experiència antiretroviral prèvia ha d'incloure tres fàrmacs, dels quals dos són inhibidors de la transcriptasa inversa nucleòsids.

No existeixen assajos clínics controlats que demostrin que una determinada pauta triple que contingui inhibidors de proteasa o inhibidors de la transcriptasa inversa no nucleòsids o inhibidors de la transcriptasa inversa nucleòsids és superior en termes d'eficàcia clínica.

La Taula 3 sintetitza els avantatges i desavantatges de diferents règims potents de tractament antiretroviral segons les diferents famílies de fàrmacs.

Els règims potents que inclouen inhibidors de proteasa van canviar la història de la infecció per l'HIV. Aquests règims han mostrat eficàcia clínica directa i també en marcadors de progressió, com la càrrega viral o la xifra de cèl·lules CD4. La formulació de la gelatina dura de saquinavir no es recomana en general a causa de la seva pobre biodisponibilitat. Malgrat que no existeix evidència clínica, l'ús de combinacions dobles d'inhibidors de proteasa en què un d'ells és ritonavir a dosis inferiors a la terapèutica ha guanyat popularitat en els últims anys perquè permet aconseguir una eficàcia sobre marcadors de progressió si més no similar a les pautes

TAULA 3.
Avantatges i desavantatges dels diferents règims de tractament antiretroviral.

Règim	Avantatges	Desavantatges
2 nucleòsids + 1 inhibidor de proteasa	<ul style="list-style-type: none"> - Evidència clínica en assajos aleatoritzats - Eficàcia en fases avançades - Seguiment llarg 	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicitat freqüent - Elevat nombre de pastilles - Interaccions farmacològiques
2 nucleòsids + 2 inhibidors de proteasa	<ul style="list-style-type: none"> - Adhesió més fàcil - Farmacocinètica optimitzada - Evidència en marcadors de progressió en assajos aleatoritzats 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta d'evidència clínica - Potencial increment de la toxicitat i de les interaccions farmacològiques
2 nucleòsids + 1 no nucleòsid	<ul style="list-style-type: none"> - Evidència en marcadors de progressió en assajos aleatoritzats - Adhesió més fàcil 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta d'evidència clínica - Seguiment curt - Mutacions úniques produeixen resistència de classe
3 nucleòsids	<ul style="list-style-type: none"> - Estalvia inhibidors de proteasa i no nucleòsids - Menys interaccions farmacològiques - Escàs nombre de pastilles 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta d'evidència clínica - Evidència en marcadors de progressió en assajos aleatoritzats només a curt termini - Potencialment menys eficaç davant càrregues virals elevades

clàssiques d'un sol inhibidor de proteasa, però amb l'avantatge farmacocinètica d'una concentració plasmàtica més elevada i una vida mitjana més llarga. Aquesta circumstància pot incrementar la potència, reduir el risc d'aparició de resistències i millorar l'adhesió. Tanmateix, existeix una gran variabilitat interpersonal en els nivells plasmàtics obtinguts amb la combinació dels inhibidors de proteasa, i calen més estudis per conèixer l'esquema de dosificació òptim i la necessitat de monitorar els nivells plasmàtics. Per una altra banda, la combinació de dos inhibidors de proteasa pot produir un major risc de toxicitat que la utilització de l'inhibidor de proteasa individual, ja que s'incrementa la concentració plasmàtica durant més temps.

Les pautes potents que inclouen no nucleòsids estan avalades per evidència de marcadors de progressió a llarg termini, però no per evidència clínica. Actualment no existeixen assajos aleatoritzats que comparin directament els dos no anàlegs disponibles: nevirapina i efavirenz. Ambdós fàrmacs han estat comparats amb inhibidors de proteasa en assajos aleatoritzats mostrant uns resultats similars en marcadors de progressió als inhibidors de proteasa amb què es comparaven (6). Ambdós fàrmacs tenen una vida mitjana prolongada que permet administrar-los en monodosi diària, encara que la nevirapina només està llicenciada per al seu ús a dues dosis diàries. Ambdós fàrmacs comparteixen un mecanisme comú de toxicitat potencial que és la hipersensibilitat. Efavirenz, però no nevirapina, pot produir efectes secundaris peculiars sobre el sistema nerviós central. El perfil de comoditat i de toxicitat és més favorable per als no nucleòsids que per als inhibidors de la proteasa. Tanmateix, els inhibidors de proteasa presenten una major dificultat per desenvolupar resistències i, si es desenvolupen, s'ha descrit un fenomen paradoxal d'estabilitat o fins i tot increment progressiu de la xifra de cèl·lules CD4, cosa que es desconeix si pot ocórrer amb altres pautes antiretrovirals.

Les pautes que inclouen tres anàlegs de nucleòsids han mostrat una eficàcia similar a les d'inhibidors de proteasa o de no anàlegs en marcadors de progressió (no hi ha dades clíniques) quan els pacients no tenen una càrrega viral molt elevada (per exemple, més de 100.000 còpies/ml

de plasma). Tanmateix, la resposta en plasma de pacients amb càrregues virals elevades o la resposta en teixit limfàtic semblen ser menors amb les pautes de tres anàlegs. Aquestes pautes són senzilles, ben tolerades en general, inclouen poques pastilles, tenen pocs efectes secundaris i un escàs potencial d'interaccions farmacològiques. Un avantatge addicional de la combinació específica composta per zidovudina+lamivudina+abacavir és que pot administrar-se com un comprimit que inclou els tres principis actius, això pot suposar una major comoditat i facilitar l'adhesió.

CONCLUSIONS

El tractament antiretroviral és la causa fonamental del canvi del panorama cap a millor en els pacients infectats per l'HIV. Tanmateix, la seva instauració mai constitueix una urgència. Val la pena comentar amb calma i de manera individualitzada els pros i els contres del tractament antiretroviral en el seu conjunt, així com de cada fàrmac antiretroviral. El tractament antiretroviral actual amb una pauta triple que inclogui inhibidors de proteasa, no nucleòsids o nucleòsids, permet en general suprimir la replicació de l'HIV en pacients sense experiència antiretroviral prèvia i, d'aquesta manera, millorar la xifra i la funció dels limfòcits T4, evitant el risc d'infeccions o tumors oportunistes. Tanmateix, el tractament antiretroviral no està lliure de problemes. Alguns pacients poden tolerar malament determinats fàrmacs antiretrovirals, altres pacients poden tenir dificultats per complir adequadament el tractament. Per tot això, el tractament antiretroviral no el necessiten de manera immediata totes les persones que es descobreixen infectades per l'HIV pel sol fet d'estar-ho.

Abans d'iniciar el tractament antiretroviral, el metge i el pacient han de discutir la conveniència d'iniciar-lo d'immediat o de forma diferida. La presència d'infeccions o tumors oportunistes, la xifra de limfòcits T4 i, en menor mesura, la de la càrrega viral seran els principals determinants en aquesta disjuntiva. Si fos convenient començar tractament antiretroviral, s'han de tenir presents totes les opcions que existeixen i com s'adapta

cada una d'elles a les necessitats particulars de cada pacient. Per últim, abans d'iniciar el tractament antiretroviral, el pacient ha de saber que aquesta decisió és molt important. És un compromís d'intentar fer-ho bé. El pacient ha de veure el tractament com una cosa positiva, que ha d'encaixar en el seu esquema diari i que l'ha de prendre sense aversió, amb una tolerància raonable com perquè no es faci difícil en el dia a dia. Si un determinat fàrmac o tots en el seu conjunt no es poden tolerar, el pacient ha de fer saber al seu metge aquesta situació, abans d'obrar pel seu compte. El metge modificarà la medicació de la manera més adequada o recomanarà l'actitud més sensata a seguir. Si un pacient no tingué clar el compromís de fer correctament el tractament, ha de resoldre les prioritats o aclarir els dubtes que tingui abans de començar de qualsevol manera.

BIBLIOGRAFIA

1. www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/342.htm
 2. www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/429.htm
 3. www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/432.htm
 4. Cozzi-Lepri, A. i cols. *When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: Evidence from the ICONA study.* AIDS 2001; 15: 983-990.
 5. Opravil, M., Lederberger, B., Furrer, H. i cols. *Clinical benefit of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 counts >350/mm³.* A: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, 2001; abstract LB6.
 6. Mellors, J.W., Muñoz, A., Giorgi, J.V. i cols. *Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection.* Ann Intern Med 1997; 126: 946-954.
- Antela, A. i cols. *Consensus documents and clinical guidelines on resistance to antiretroviral agents.* Enferm Infec Microbiol Clin 2001; 19: 47-52.
 - Carpenter, C.C. i cols. *Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel.* JAMA 2000; 283: 381-390.
 - Chaisson, R.E. i cols. *Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy.* JAMA 2000; 284: 3128-3129.

- Miró, J.M. i cols. *Recommendations of GESIDA (Grupo de Estudio de SIDA)/ National Plan on AIDS with respect to the antiretroviral treatment in adult patients infected with the human immunodeficiency virus in the year 2000.* (I) *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18: 329-351. (II) *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18: 396-412
- <http://www.aidsmap.com> (BHIVA guidelines 2001)
- http://www.aidsmeds.com/lessons/When_To_Start.htm
- <http://www.gesidaseimc.com>. apartat de "recomendaciones"
- <http://www.hivatis.org> (DHHS guidelines 2001)
- http://www.hopkins-aids.edu/guidelines/adult/gl_adult.html
- http://www.hopkins-aids.edu/publications/report/mar01_2.html
- <http://www.msc.es/sida>
- <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/LB6.htm>
- <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/519.htm>
- <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/520.htm>