



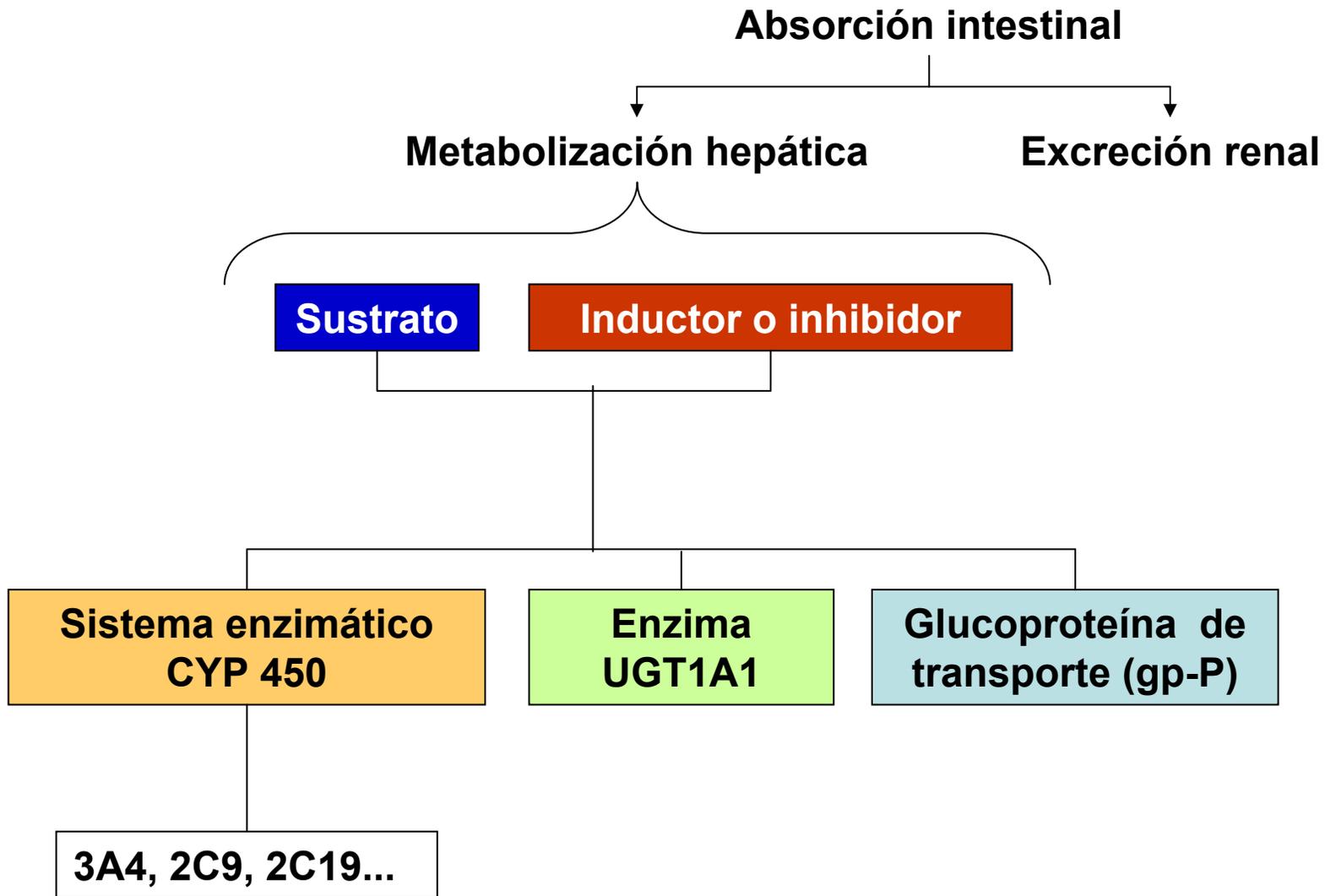
XXXII Congreso Nacional de la SEMI



26-28
Octubre
2011

El internista y el VIH: nuevos retos
¿Qué interacciones entre antirretrovirales y otros fármacos debemos conocer?

Mecanismos potenciales de interacciones farmacológicas



Metabolismo hepático e intestinal de los fármacos antirretrovirales (ARV)



ITIAN No son sustrato ni ejercen impacto importante sobre CYP3A4

¹Generalmente el impacto ejercido por los IP/r sobre el sistema enzimático hepático CYP450 y sobre la gp-P, se produce en ambos casos en la misma dirección (inducción o inhibición).
²NVP actúa como agente inductor del CYP3A4, EFV como inductor e inhibidor del CYP3A4, y ETR como inductor del CYP3A4 e inhibidor del CYP2C9 y 2C19.

Metabolismo hepático de los fármacos NO antirretrovirales (ARV)

-Ketoconazol
-Itraconazol
-Claritromicina

(-)

-Rifampicina
-Neosidantoína
-Fenobarbital
-Carbamazepina

(+)

Mecanismo de DEGRADACIÓN

Fase I

N-desmetilación

(CYP 3A4, 2D6, 2C19)

Sustratos: IP, ITINN, MVC

Fase II

Inactivación (glucuronidación)

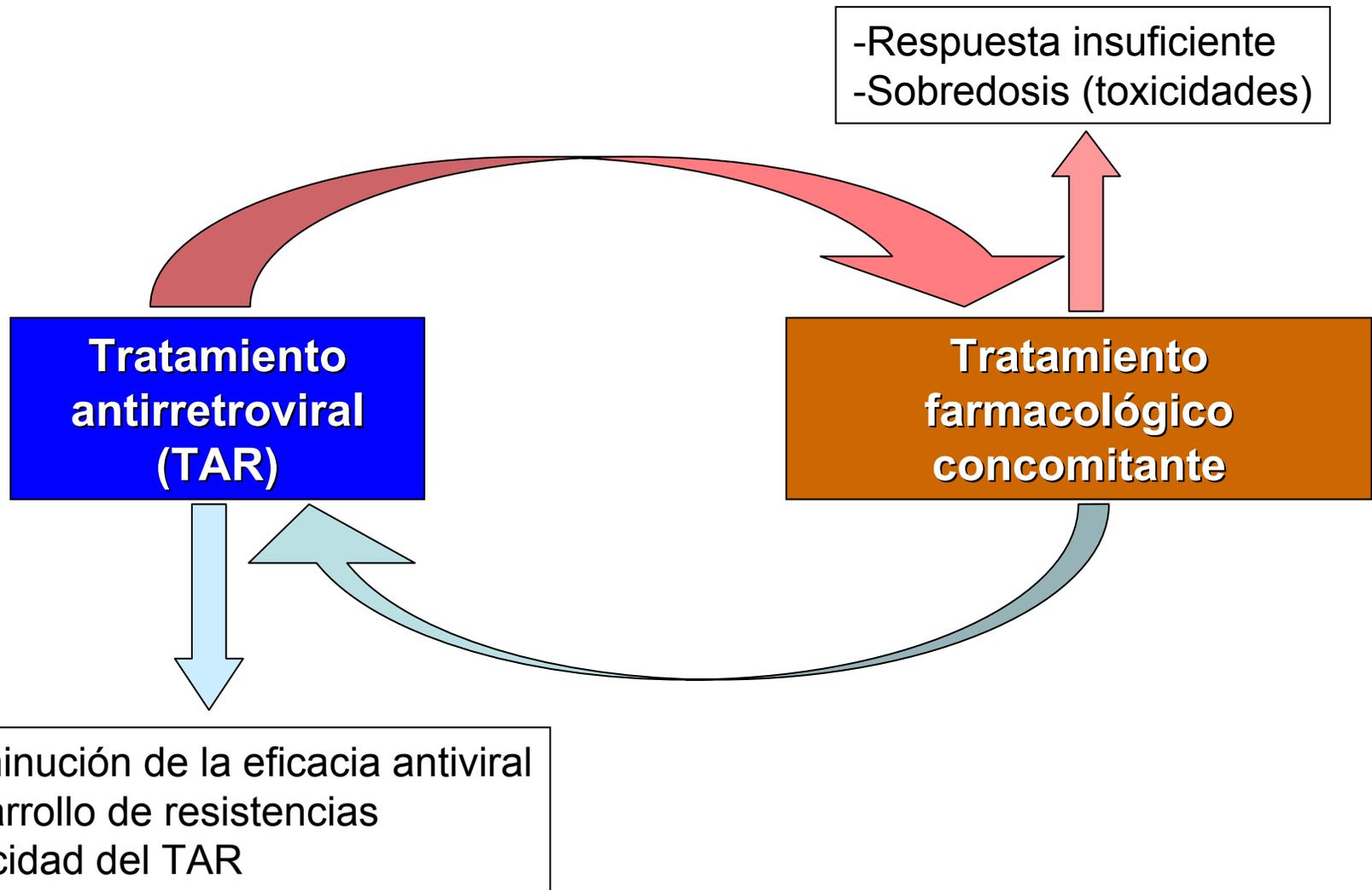
(UGT1A1)

Sustrato: RAL

Mecanismo de TRANSPORTE ACTIVO

Glucoproteína de permeabilidad (gp-P)

Posibles interacciones entre los fármacos antirretrovirales y otros fármacos



Caso 1

Varón de 35 años, Dx infección VIH desde hace 15 años, exUDVP

- TAR desde 1999
- Desde 2005: ddi+3TC+SQV/r, y P. de mantenimiento con metadona
- CD4+ 450 cél/mcL, CV-VIH indetectable
- Tratamiento habitual con citalopram y lorazepam (previamente también risperidona)

Sep/2011

- El paciente solicita “insistentemente” simplificación del TAR al régimen de “pastilla única” (Atripla®: emtricitabina-tenofovir-efavirenz)
- Se recomienda incrementar la dosis de metadona, que rehúsa

Caso 1 - *Cont*

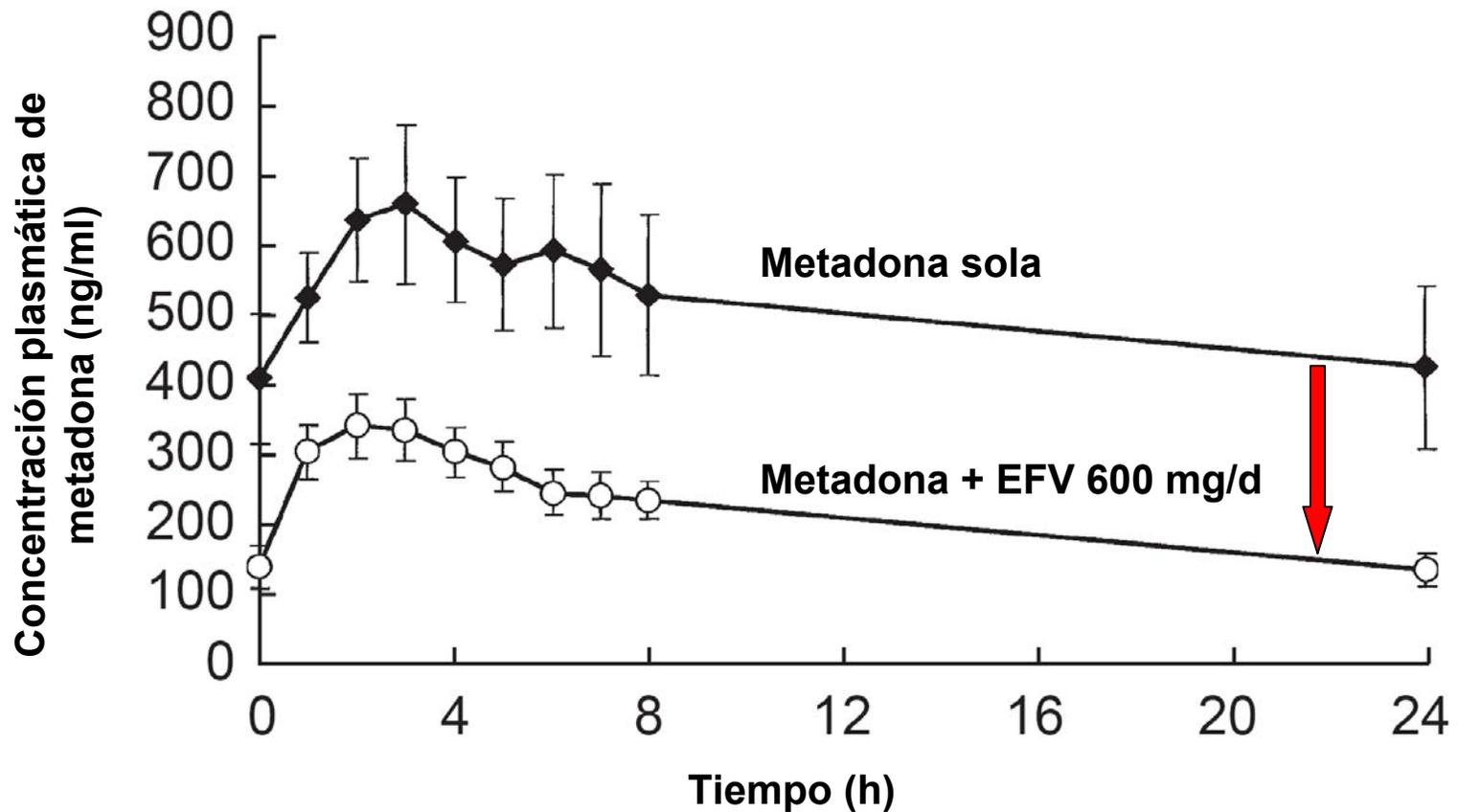
6 días después del cambio a Atripla® presenta:

- Insomnio, nerviosismo, fases de agitación (ha precisado tomar risperidona), diaforesis y diarrea
- Dx: Síndrome de privación a opioides, provocado por la interacción PK entre metadona y efavirenz

Se propone incrementar las dosis de metadona, pero el paciente prefiere volver al TAR previo.

- Al fin se recomienda cambio a ATV/r + TVD® (emtricitabina-tenofovir)

Concentraciones plasmáticas de metadona e influencia de EFV

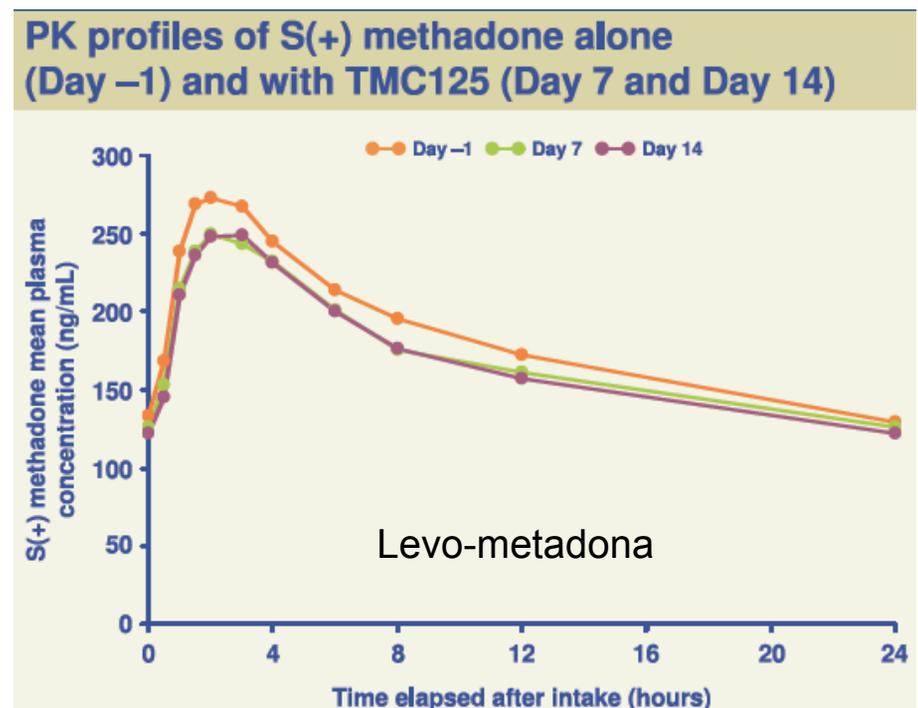
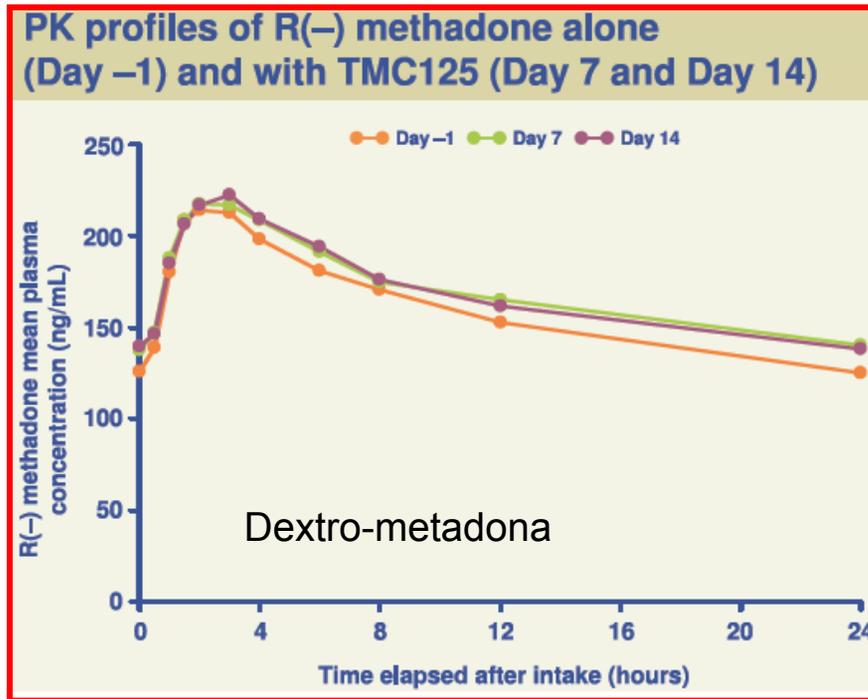


Etravirina (ETR) y metadona: relaciones farmacocinéticas (PK)

Desde el punto de vista PK, ETR es

- Sustrato e inductor **débil** de CYP 3A4
- Sustrato e **inhibidor** débil de CYP 2C9 y CYP 2C19
- Inhibidor débil de la gpP

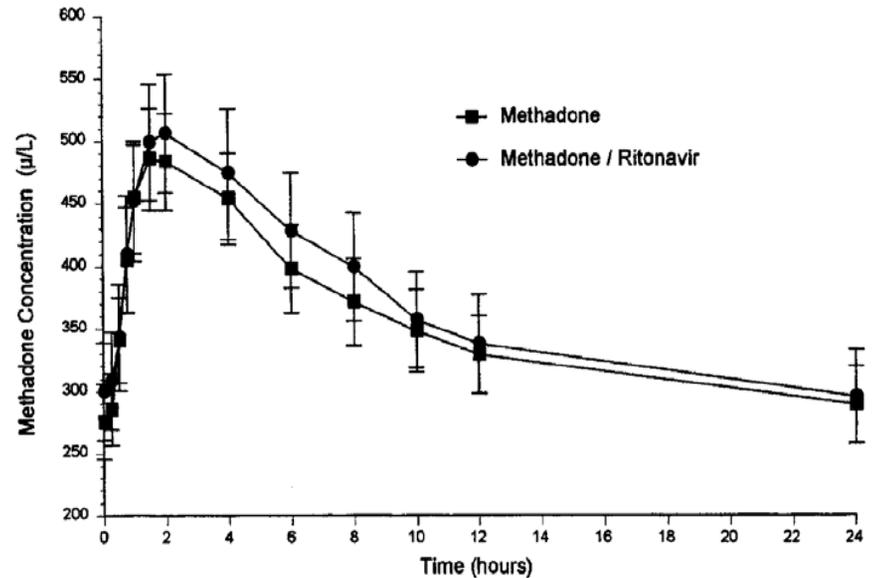
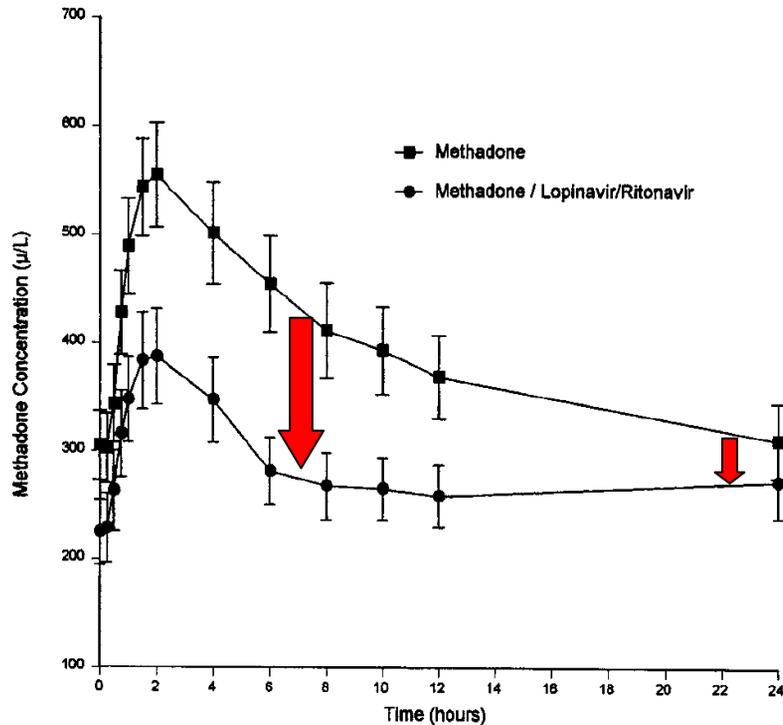
Estudio en 16 varones VIH-negativos, en tratamiento con dosis estables de metadona
Concentrac plasmáticas medias de metadona (isómeros R[-] y S[+]), tras administrar ETR (x14d)



No se observaron síntomas de privación ni se aumentó la dosis de metadona en ningún caso

Interacciones lopinavir (LPV/r) – metadona

Se administró LPV/r (400/100 mg/12h) y RTV (100 mg/12h): 15 sujetos VIH(-) con dosis estables de metadona



- ↓ C_{mín} (26%), AUC (28%) y C_{máx} (26%) de metadona
- **Se produjeron síntomas de privación**, en paralelo con el grado de ↓ de las C_{mín} de metadona.

↑ modesto y no significativo de las concentraciones de metadona.

Interacciones PK de los fármacos ARV con los opioides

Resumen

Metadona: Síntomas de <u>deprivación</u>	Efavirenz
	Nevirapina
	Etravirina
	Lopinavir/r
	Atazanavir/r
	Darunavir/r

Efavirenz	Buprenorfina: Síntomas de <u>intoxicación</u>
Nevirapina	
Etravirina	
Lopinavir/r	
Atazanavir/r	
Darunavir/r	

Interacciones PK de los fármacos ARV con los psicofármacos

- Antidepresivos (incl. bupropion)
 - + IP/r
 - + ITINN

-Posibles interacciones (de menor rango) no predecibles
-Vigilar acción y posible ajuste de dosis
- Benzodiazepinas
 - + IP/r¹
 - + EFV

- ↑[Midazolam y triazolam]
- Riesgo de depresión respiratoria
- Antipsicóticos
 - + IP/r
 - + EFV

- ↑[Pimozida]
- Riesgo de arritmias cardíacas

NO administrar IP/r ni ITINN junto con midazolam o triazolam, o pimozida (metabolización muy dependiente del CYP3A4)

¹Palkama VJ, et al. Clin Pharmacol Ther 1999;66:33–9.

Caso 2

Mujer de 48 años, natural de Guinea Ecuatorial, Dx infección VIH hace 2 años, grupo de riesgo HTX

- Criterios de bronquitis crónica
- No TAR hasta la actualidad

Jun/2011

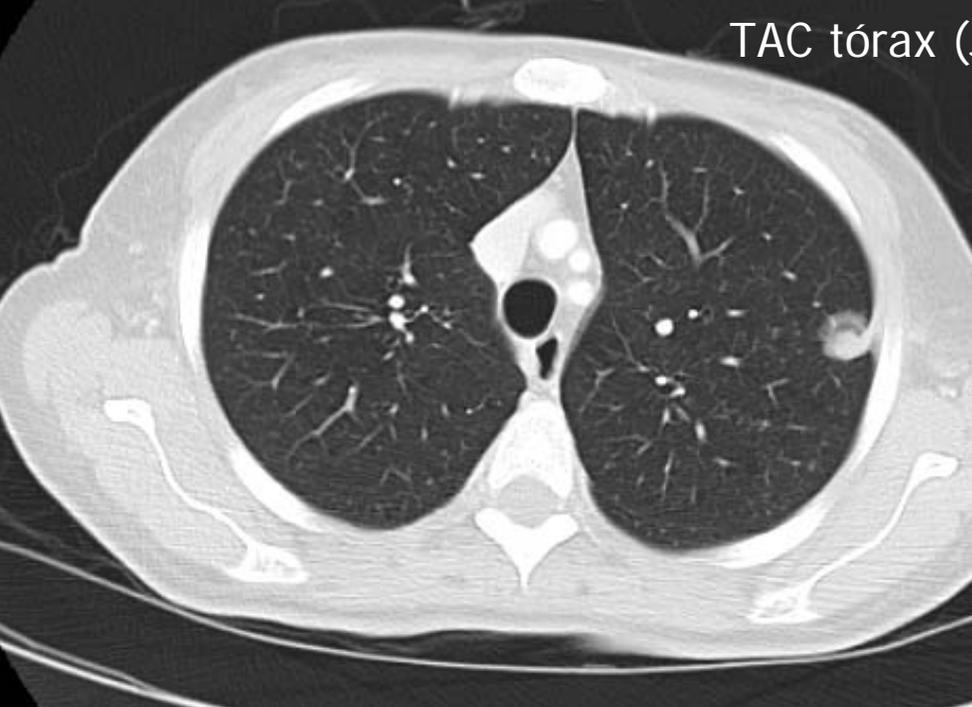
- Fiebre, aumento de tos y expectoración mucoide, adelgazamiento no cuantificado (peso actual: 70 kg)
- Rx tórax: nódulo cavitado en LSI
- CD4+ 425 cél/mcL, CV-VIH 35.000 cop ARN/mL
- Examen microscópico de esputo: No bacterias, micobacterias ni hongos
- Se realiza TAC torácico
- Se añade tratamiento con amoxicilina-clavulánico
- Inicia TAR con DRV/r + Kivexa® (abacavir-lamivudina)



Rx tórax (Jun/11)



TAC tórax (Jun/11)



Caso 2 - *Cont*

- 1 sem después de iniciar TAR, se identifica el aislamiento de *Aspergillus* spp en esputo
- Se añade voriconazol VO

Jul/2011

- Cultivo de esputo para micobacterias: + (se aísla *Mycobacterium tuberculosis*)
- Se sustituye amoxicilina-clavulánico y voriconazol, con tratamiento anti-Tbc (INH-RF-PZA-EMB)
- CD4+ 325 cél/mcL, CV-VIH 1.025 cop ARN/mL
- Se modifica el TAR, cambiando a:
 - Efavirenz 800 mg/24h
 - Kivexa®

Interacciones PK de los fármacos ARV con los antifúngicos azólicos

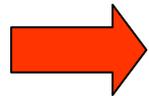
- Voriconazol (metabolización CYP2C19)

- + IP/r

- ↓80% [voriconazol], si RTV 400 mg/12h¹
- ↓40% [voriconazol], si RTV 100 mg/12h

- + ITINN

- + EFV (ó NVP): ↓[voriconazol] y ↑[EFV, NVP]



- + ETR: ligero ↑[ambos fármacos]

Evitar asociación
Valorar riesgo-beneficio

No ajustar dosis²

- Itraconazol (metabolización CYP3A4)

- + IP/r: ↑[itraconazol]

- + ITINN: ↓[itraconazol]

Evitar asociación
Valorar riesgo-beneficio

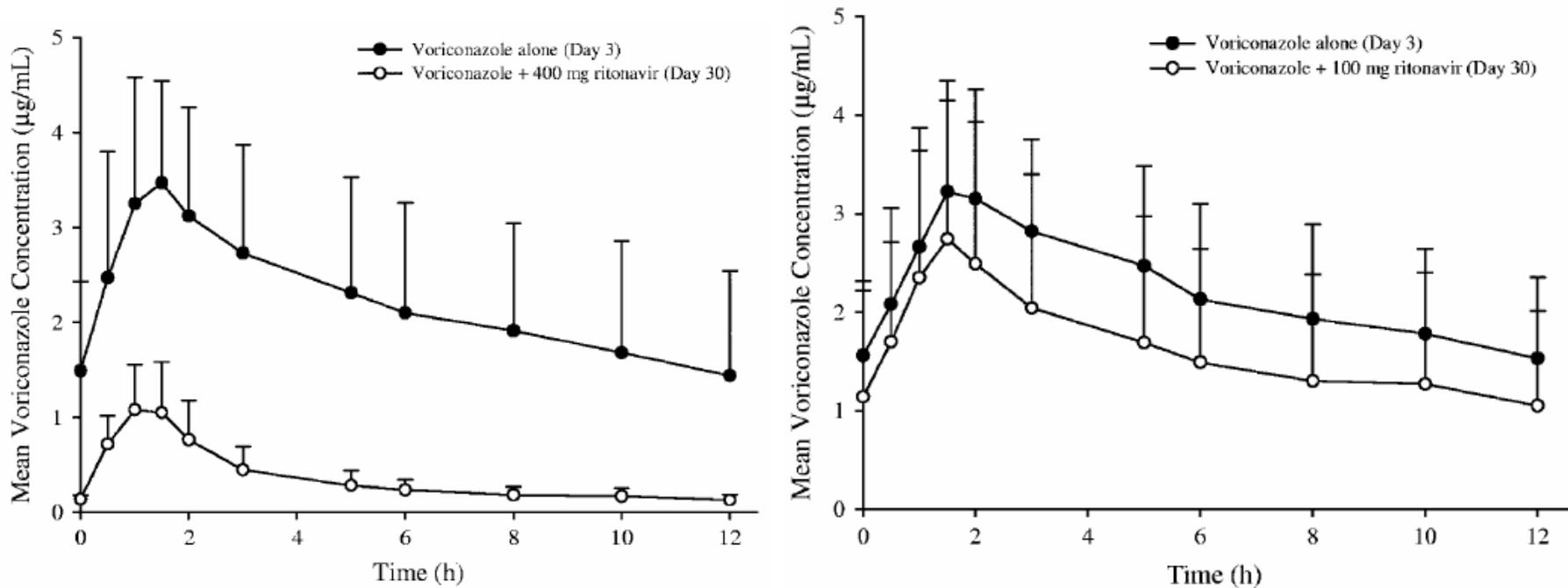
- Fluconazol (eliminación renal)

- El antifúngico azólico con menos interacciones

¹Liu P, et al. AAC 2007;51:3617-26.

²Scholler-Gyure M, et al. 49th ICAAC. San Francisco, 2009. A1-1299.

Interacciones entre voriconazol y ritonavir



Perfiles de concentración plasmática media en estado de equilibrio de voriconazol tras la administración de voriconazol 200 mg BID solo (día 3) y junto con RTV 400 mg BID ó 100 mg BID ritonavir (día 30).

Interacciones PK de los fármacos ARV con los fármacos antituberculosos

- Rifampicina (RF)

- + IP/r: ↓ hasta > 75% [IP]^{1,2}

- + ITINN

- ↓ hasta un 68% [NVP]³ y probable ↓ [ETR]

- ↓ 30% [EFV]⁴

**Administrar EFV 600 mg/d
(800 mg/d, si peso > 60 Kg)**

**Contraindicada la
combinación de RF con
IP, NVP ó ETR**

- Rifabutin (RFB)

- + IP/r: ↑ hasta 3 veces [RFB]⁵

- + ITINN:

- Si EFV: ↓ 38% [RFB]⁶

↑ Dosis de RFB 450-600 mg/d

↓ Dosis de RFB 150 mg/d, ó x3/sem

- Cambios ligeros si + NVP⁷ ó ETR

No ajuste de dosis

¹Mallolas J, et al. HIV Med 2007;8:131-4.

²La Porte CJ, et al. AAC 2004;48:1553-60.

³Bonnet M, et al. 5th IAS. Cape Town 2009. WEPEB253.

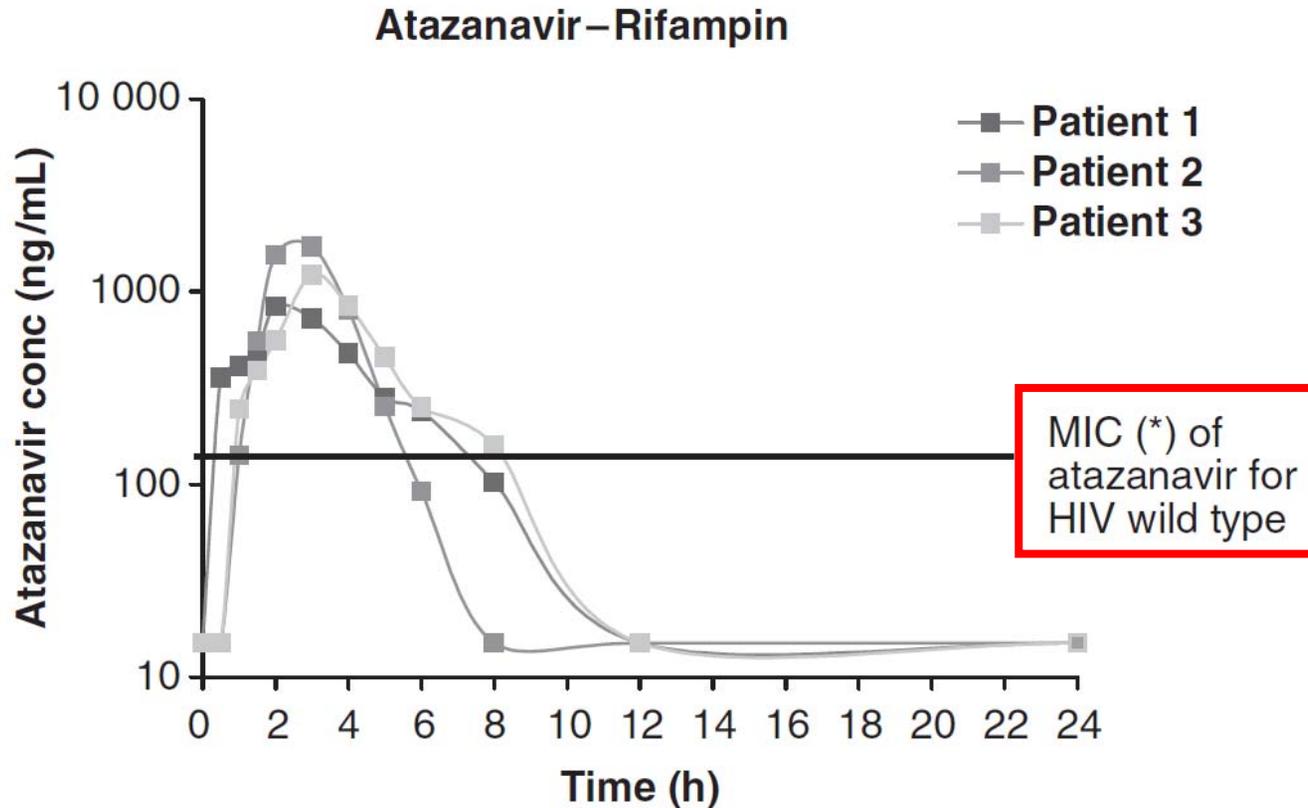
⁴Elo NF, et al. 5th IAS. Cape Town 2009. TUPEB142.

⁵Boulanger C, et al. CID 2009;49:1305-11.

⁶Weiner M, et al. CID 2005;41:1343-9.

⁷Madonad S, et al. 39th ICAAC 1999; Abstract 341.

Interacciones entre atazanavir y rifampicina



Perfil PK de ATV (CMI), en administración concomitante con RF (ATV/r 300/100 mg QD + RF 600 mg QD).

Interacciones PK de los fármacos ARV con los fármacos antituberculosos

- Rifampicina (RF)

- + MVC

- RF es inductor potente de la CYP3A4
 - ↓[MVC] hasta un 78%¹

↑ **Dosis de MVC**
600 mg/12h

- + RAL

- RF induce la glucuronidación de RAL (UGT1A1)
 - ↓[RAL], especialmente la C_{min} (hasta un ↓60%)²

↑ **Dosis de RAL**
800 mg/12h

- Rifabutina (RFB)

- + MVC

- RF es inductor débil de la CYP3A4
 - No interacciones significativas

- + RAL: No interacciones significativas³

No ajuste de dosis

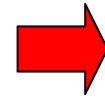
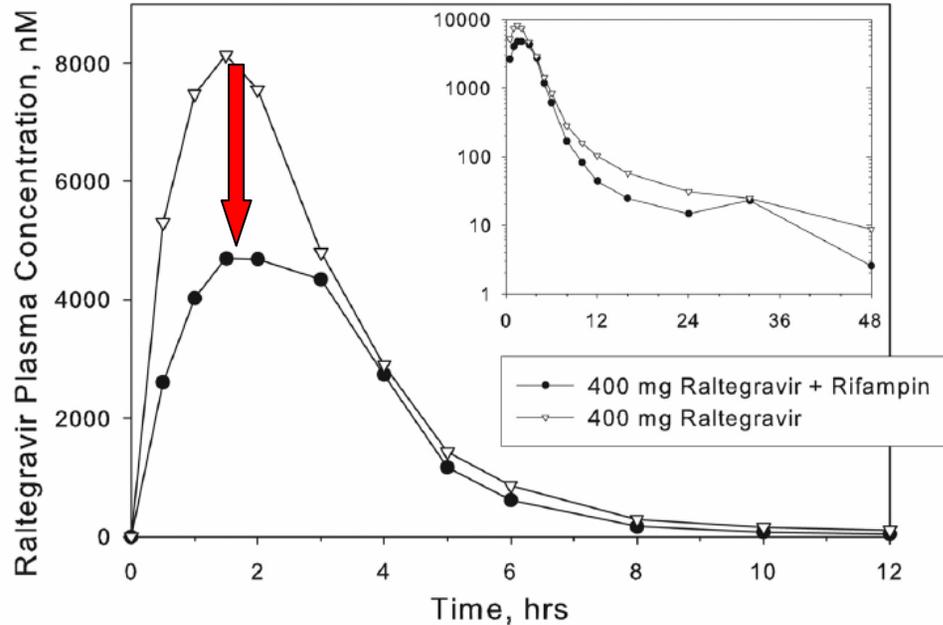
¹Jenkins T, et al. 5th Internat Workshop Clin Pharmacol HIV Ther. Rome, 2004. Abstract 37

²Wenning LA, et al. AAC 2009;53:2852-6.

³Brainard DM, et al. 49th ICAAC. San Francisco, 2009. Aabstract A1-1296.

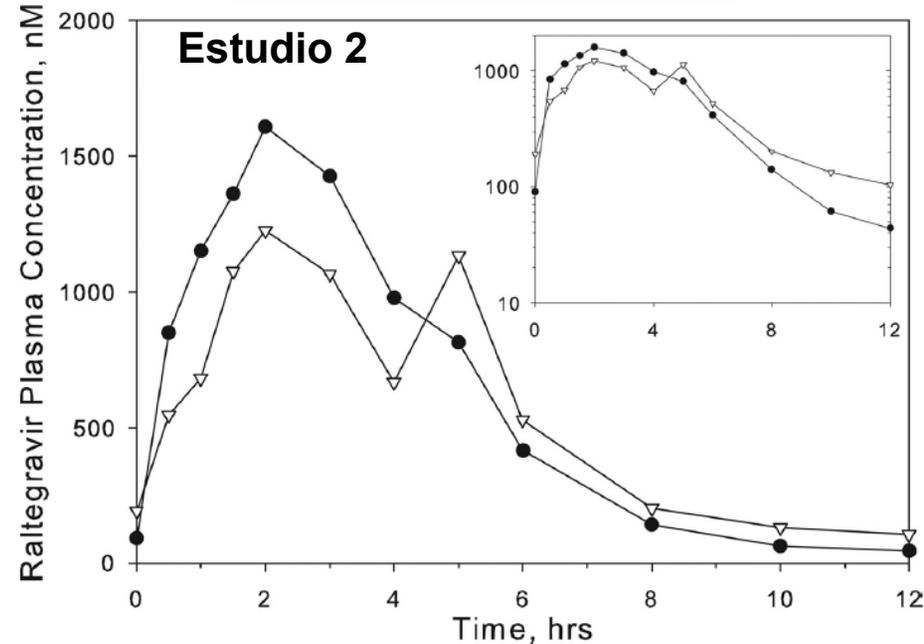
Interacciones entre raltegravir y rifampicina

Estudio 1



● 800 mg BID Raltegravir + Rifampin
▽ 400 mg BID Raltegravir

Estudio 2



Estudio 1: Concentraciones medias plasmáticas de RAL tras dosis VO única de RAL con/sin dosis múltiples de RF en sujetos sanos.

Estudio 2: Concentraciones medias plasmáticas de RAL tras dosis VO múltiples de RAL 400 mg BID (x4 días) y dosis múltiples de RAL 800 mg BID, junto con RF 600 mg QD en sujetos sanos.

(Se incluyen escalas semilogarítmicas).

Tratamiento anti-Tbc + TAR

Recomendaciones prácticas

Tratamiento
antiTbc

Intentar en todo caso un régimen
que incluya Rifampicina

TAR
(3er fármaco)

EFV 600-800 mg/d

RAL 800 mg/12 h

MVC 600 mg/12 h

Caso 3

Varón de 55 años, exUDVP, fumador activo, HTA, FA crónica, DMNID e hipercolesterolemia

- Criterios de bronquitis crónica, frecuentes episodios de HRB
- Tratamiento habitual con dieta, junto con diltiazem, metformina, Sintrom y fluticasona inhalada

Oct/2009

- Dx de infección por VIH
- CD4+ 125 cél/mcL, CV-VIH 333.000 cop ARN/mL
- Se añadió TAR con ATV/r + Truvada®

Nov/2009

- Se redujo la dosis de diltiazem, por bradicardia (respuesta ventricular lenta, 50 lpm)
- Se ajustaron las dosis de Sintrom, con controles más frecuentes desde que inició el TAR

Interacciones PK de los fármacos ARV con diversos fármacos de uso cardiovascular

- Antiarrítmicos (amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina)

- + IP/r

- ↑[fármaco antiarrítmico]

NO administrar con IP/r

- Antagonistas del calcio (diltiazem, amlodipino)

- + IP/r

- ↑[calcioantagonista]

- Vigilar resp clínica
- Posible necesidad de ↓dosis diltiazem

- Dicumarínicos

- + IP/r

- + ITINN

- Posible ↓INR (más raro ↑INR)

- Ajustar dosis de dicumarínico, según INR¹

- **Rivaroxaban** contraindicado +IP/r, precisará ↑dosis +ITINN

- Clopidogrel

- + ETR:

- ↓metabolito activo de clopidogrel

- ↑[ETR]

NO administrar
clopidogrel +ETR

¹Liedtke MD, et al. Ann Pharmacother 2009;43:322-8.

Caso 3 - *Cont*

Ene/2010

- Excelente clínicamente. Sigue fumando
- CD4+ 252 cél/mcL, CV-VIH indetectable (<40 cop ARN/mL)
- C-total 284 mg/dL, C-LDL 177 mg/dL, C-HDL 30 mg/dL, TG 331 mg/dL
- Se añadió tratamiento con simvastatina 40 mg/d

Feb/2010

- Refiere astenia, disminución de fuerza en extremidades y dolores musculares generalizados
- CK 12.000 UI/mL
- Se suspendió simvastatina, con normalización clínica y bioquímica en 2 semanas

Interacciones PK de los fármacos ARV con los fármacos inhibidores de la HMG Co-A reductasa

- Atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina

- + IP/r

- \uparrow [estatina]plasma¹

- Posible \downarrow efecto hipolipemiente: \uparrow conc_{plasma} y \downarrow conc_{tejido hepático} (captación hepática competitiva)²

-Comenzar con dosis bajas de estas estatinas
-Ajustar dosis según respuesta

- + ITINN

- \downarrow [estatina]plasma^{3,4}

No se precisa ajustar dosis

Pravastatina es la estatina con menos interacciones con los fármacos antirretrovirales

- Lovastatina, simvastatina

- + IP/r

- \uparrow [estatina]plasma

- Riesgo de miopatía/rabdomiolisis

**NO administrar con IP/r
(Metabolización muy dependiente del CYP3A4)**

- + ITINN

- \downarrow [estatina]plasma

No se precisa ajustar dosis

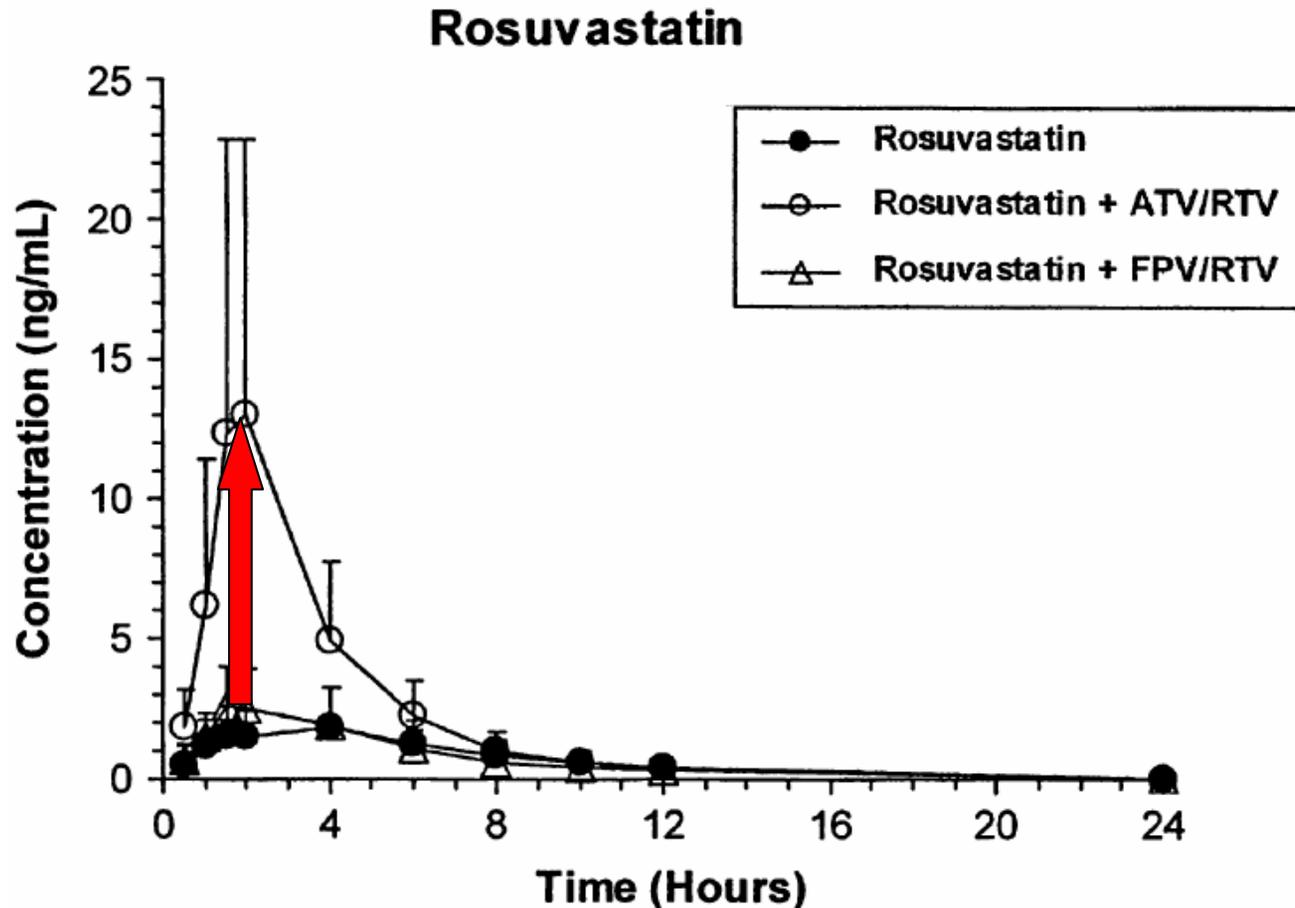
¹Hoody D, et al. 14th CROI. Los Angeles 2007. Abstract 564.

²Busti AJ, et al. J Cardiovasc Pharmacol 2008;51:605-10.

³Gerber JG, et al. JAIDS 2005;39:307-12.

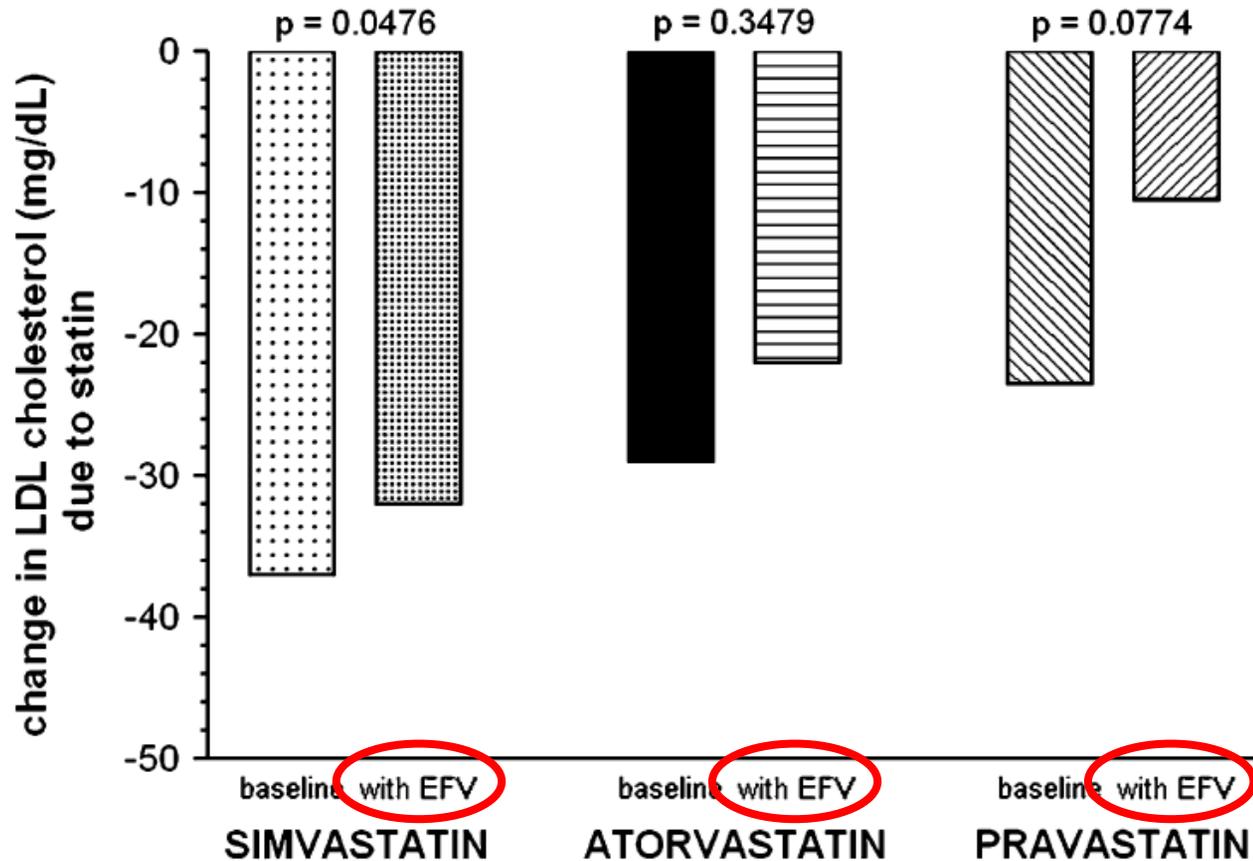
⁴Scholler-Gyure M, et al. 4th IAS. Sydney 2007. WEPEA106.

Interacciones PK entre rosuvastatina y los IP/r



Perfiles de concentración plasmática-tiempo para rosuvastatina administrada sola (dosis única de 10 mg VO), con atazanavir/r y con fosamprenavir/r (media \pm DE).

Impacto de efavirenz sobre el efecto hipocolesterolemizante de las estatinas



Efectos de las estatinas sobre los niveles de C-LDL, en ausencia y en presencia de EFV (se expresa la mediana de los cambios del C-LDL con las estatinas y se compara el efecto sin y con EFV).

Caso 3 - *Cont*

May/2010

- Ante la persistencia de la hipercolesterolemia se añadió atorvastatina 10 mg/d, sin nuevas mialgias

Ago2010

- Mejoría del perfil lipídico
- La esposa del paciente lo observa con hinchazón progresiva facial (facies cushingoide)
- Se suspende fluticasona inhal (queda con salbutamol, a demanda)

Ago2011

- Clínicamente bien: normalización, al menos parcial, del perfil facial
- CD4+ 471 células/mcL, CV-VIH indetectable (<40 cop ARN/mL)
- C-total 220 mg/dL, C-LDL 115 mg/dL, C-HDL 32 mg/dL, TG 350 mg/dL



Imagen cedida por el Dr. JE Losa, FH Alcorcón, Madrid

Interacciones PK de los fármacos ARV con los broncodilatadores inhalados

- Fluticasona ó budesonida inhal.

- + IP/r: ↑[fluticasona ó budesonida], por ser sustratos del CYP3A4

- **NO administrar tratamiento prolongado con fluticasona ni budesonida inhaladas: riesgo de Cushing o insuf. suprarrenal.**
- **Administrar en su lugar beclometasona**

- Salmeterol inhal.

- + IP/r: ↑[salmeterol], por ser sustrato del CYP3A4

- **NO administrar tratamiento con salmeterol inhalado: riesgo de prolongación de QT, arritmias**

Caso 3 - *Cont*



Agosto/2010 (con fluticasona)



Agosto/2011 (tras 12m sin fluticasona)

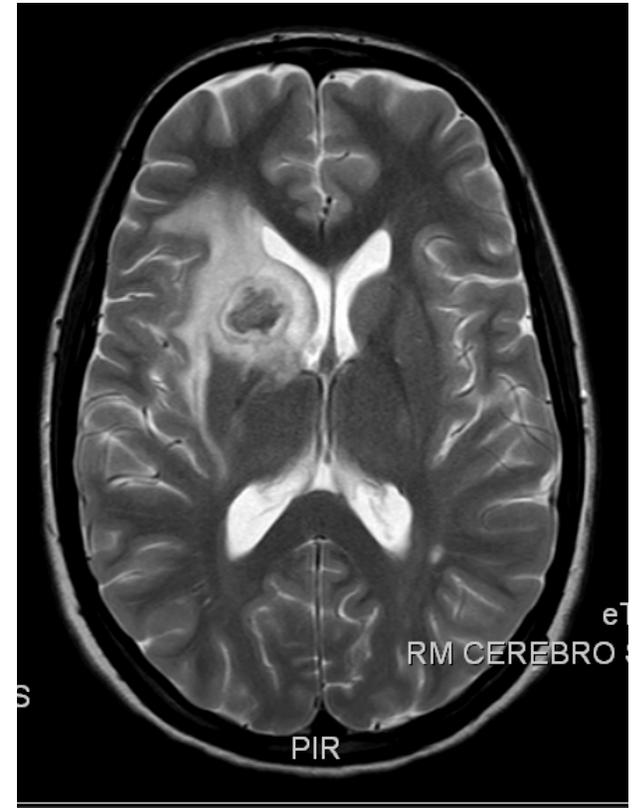
Imágenes cedidas por el Dr. JE Losa, FH Alcorcón, Madrid

Caso 4

Mujer de 25 años, natural de Brasil, vive en España desde 2009

Ago/2011

- Epilepsia (cefalea orgánica y hemiparesia izqda, 2 meses)
- Dx de infección VIH, grupo de riesgo HTX
- CD4+ 79 cél/mcL, CV-VIH 1,800.000
- RM craneal: grandes masas en ganglios basales derechos y en lóbulo temporal izqdo (probable toxoplasmosis cerebral)
- Se instauró tratamiento anticomicial con fenitoína VO (junto con cotrimoxazol), sin nuevas crisis en las 3 semanas siguientes



Sep/2011

- Se añadió TAR con LPV/r + TVD

Caso 4 - *Cont*

Sep/2011

- Tras 48h presentó nuevas crisis comiciales, sin nueva focalidad neurológica en las fases intercríticas
- El TAC craneal mostró ligera mejoría frente al estudio previo
- Se realizaron determinaciones (repet) de niveles plasmáticos de fenitoína, que se hallaban en rango subterapéutico
- Se sustituyó fenitoína con levetiracetam, sin nuevas crisis

Interacciones PK de los fármacos ARV con los fármacos antiepilépticos

- Fenitoína (DPH), fenobarbital (FB), carbamazepina (CBZ)

– + IP/r



- ↓[DPH], si LPV/r¹; resultados variables con otros IP/r
- Resultados similares con FB
- ↑[CBZ] con cualquier IP/r (por inhibición de CYP3A)²
„y en general ↓[IP] en todos los casos

- + EFV (menos experiencia con NVP)
 - ↓[DPH, FB ó CBZ]³ y
 - ↓[EFV]

- Lamotrigina

- + LPV/r → ↓[lamotrigina] (por inducción de su glucuronidación, UGT1A4)⁴

- Medir niveles
- Buscar fármaco anticomunal alternat.

- **No utilizar LPV/r en dosis 1v/d (QD)**
- **No usar IP sin RTV**

NO utilizar etravirina
(no experiencia, probable ↓ concentraciones de ETR y anticomunales)

Levetiracetam: fármaco anticomunal de elección (SIN interacciones PK)

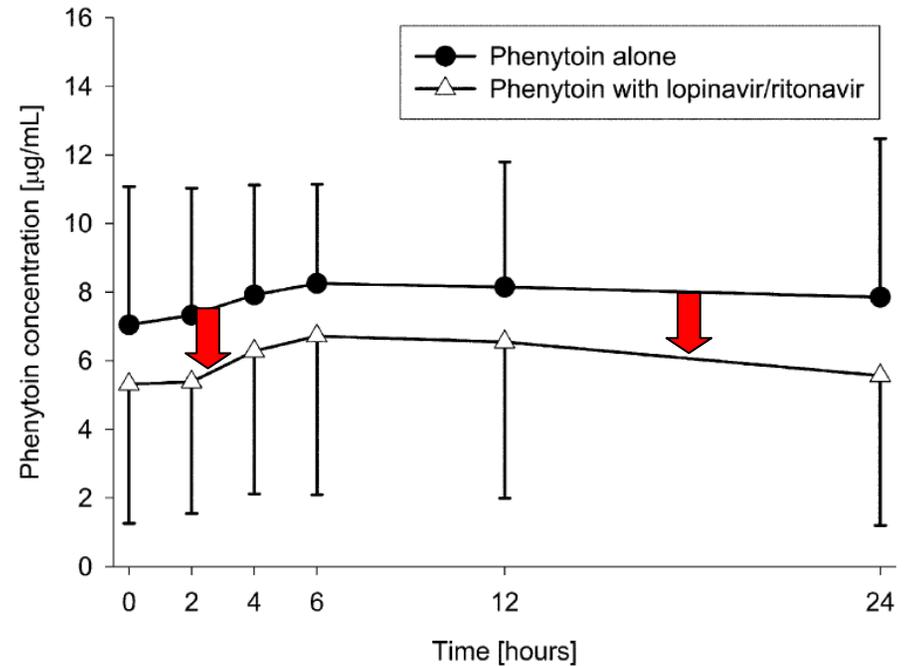
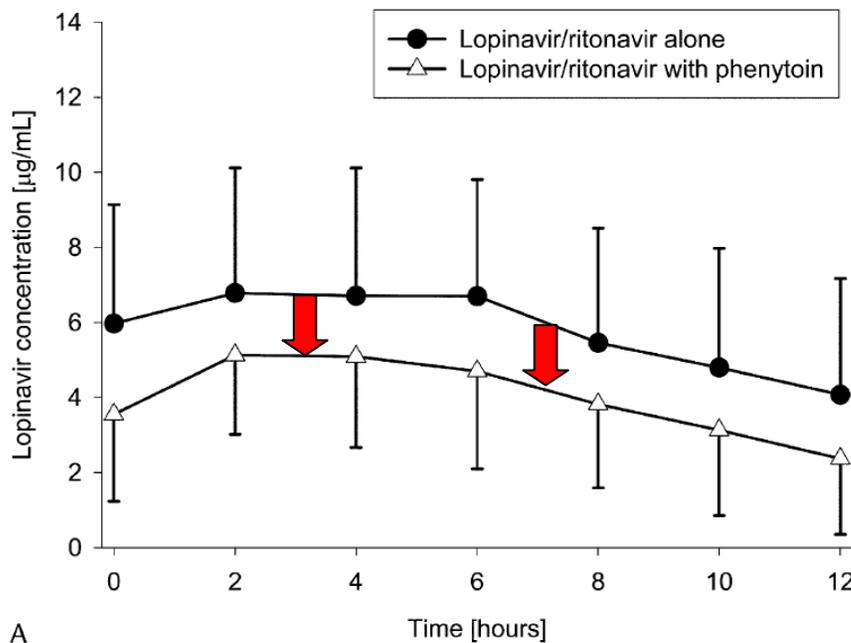
¹Lim ML, et al. JAIDS 2004;36:1034-40.

²Bates DE, et al. Ann Pharmacother 2006;40:1190-5.

³Kault et al. 13th CROI2006. Abstract 575a.

⁴Van der Lee M, et al. Clin Pharmacol Ther 2006;80:159-68.

Interacciones entre LPV/r y fenitoína



Interacciones PK en estado de equilibrio entre LPV/r y DPH en 8 sujetos voluntarios sanos (se muestran medias y DE).

Interacciones entre los IP/r y carbamazepina

Carbamazepine Toxicity Induced by Lopinavir/Ritonavir and Nelfinavir

Duane E Bates and Robert J Herman

The Annals of Pharmacotherapy ■ 2006 June, Volume 40

Caso 5

Mujer de 30 años, con infección por VIH conocida desde 2003 (grupo de riesgo, exUDVP).

- Se instauró TAR en otro centro (ATV/r + K VX®), que ha mantenido de forma estrecha hasta la actualidad (CV-VIH siempre indetectable)

May/2010

- CD4+ 225 cél/mcL, CV-VIH 525 cop/mL, que se confirma +4sem (replicación viral sostenida de bajo grado)
- Asegura tomar correctamente el TAR.
- Refiere epigastralgias → Ha tomado omeprazol a demanda

Jun/2010

- Se modifica el TAR: cambio a EFV + K VX®

Caso 5 - *Cont*

Ago/2010

- CD4+ 245 cél/mcL, CV-VIH <40 cop/mL
- Sigue aquejando epigastralgias → Gastroscoopia
 - Gastroduodenitis erosiva (test de ureasa +)
- Inicia tratamiento erradicador de *Helicobacter*, junto con el TAR

+1 sem

- Desarrolla erupción cutánea eritematosa, pruriginosa, distribuida por tronco y extremidades (A)
- Se sustituye claritromicina con azitromicina (resto igual)
- Mejoría de las lesiones cutáneas → Descamación (B) → Curación



(A)



(B)

Interacciones PK de los fármacos ARV

- Claritromicina

- + IP/r: ↑[claritromicina]¹

-↓Dosis de claritromicina, si Ccr <60 mL/min

- + ITINN { -↓[claritromicina] y ↑[OH-claritromicina],
que es menos activo anti-MAI²
- Riesgo (46%) de rash cutáneo +EFV³

-Si infección por MAI, sustituir claritromicina con azitromicina

- Omeprazol (IBP)

- + ATV: ↓75% [omeprazol] (AUC)⁴

NO administrar ATV +omeprazol en ningún caso, ni ATV/r si el paciente fue pretratado con IP.

¹Sekar VJ, et al. J Clin Pharmacol 2008;48:60-65.

²Robinson P, et al. 6th CROI. Chicago, 1999. Abstract 374.

³Benedek IH, et al. 5th CROI. Chicago, 1998. Abstract 347.

⁴Eley T, et al. 8th Internat Workshop Clin Pharmacol HIV Ther. Budapest, 2007. Abstract 66.

Resumen de interacciones con los fármacos ARV (IP e ITINN)

Fármaco	IP	ITINN
Antiinfecciosos	Rifampicina, rifabutina, claritromicina, voriconazol	
Neuropsiquiátricos	Anticomiciales, antidepresivos, benzodiazepinas, opioides, <i>ergotamina</i>	
Cardiovasculares	Antiarrítmicos, antagonistas del Ca, estatinas, dicumarínicos, clopidogrel	
Miscelánea	Inhibidores de la bomba de protones, broncodilatadores inhalados	
Otros...	Anticonceptivos orales, inmunosupresores, corticoides sistémicos, inhibidores de la fosfodiesterasa, alfabloqueantes	

Resumen de interacciones con los fármacos ARV (ITIAN e II)

Fármaco	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)	
Ribavirina	ddl	No administrar conjuntamente - ↑Niveles intracelulares de ddl - ↑Toxicidad por ddl (posible fallo hepático fatal)
	ZDV	No administrar conjuntamente - ↓Fosforilación de AZT y ↑Toxicidad por ZDV
Ganciclovir Valganciclovir	ZDV	No administrar conjuntamente - ↑Toxicidad hematológica de ZDV
Inhibidores de la integrasa (II)		
Rifampicina ¹	RAL	↑Dosis de RAL a 800 mg/12h - ↑Glucuronidación de RAL y ↓Niveles plasmáticos de este

¹No es necesario el ajuste de dosis de RAL con Rifabutina.

Resumen de interacciones

Fármacos ARV (Inhibidores de la entrada, anti-CCR5)

- **Inductores POTENTES del CYP3A4:**

- Rifampicina
- Difenilhidantoína
- Fenobarbital
- Carbamazepina

*Se requiere incrementar la dosis de MVC (600 mg BID)**

- **Inductores DÉBILES del CYP3A4:**

- Rifabutina → *No modificar la dosis de MVC (300 mg BID)**

- **Inhibidores POTENTES del CYP3A4:**

- ketoconazol, itraconazol
- Claritromicina

Se requiere reducir la dosis de MVC (150 mg BID)

- **Inhibidores DÉBILES del CYP3A4:**

- Voriconazol, fluconazol → *No modificar la dosis de MVC (300 mg BID)**

*Si se incluye un inhibidor POTENTE del CYP3A4, domina el impacto de este (↓MVC 150 mg BID).

Conclusión y recomendación final

- Cuando un paciente recibe un tratamiento farmacológico múltiple y complejo, es preciso:
 - Considerar las posibles implicaciones PK de la introducción (o retirada) de algunos fármacos
 - Valorar la posible asignación de algunos de sus síntomas a potenciales interacciones PK entre los fármacos que está recibiendo

...y para información adicional
Websites sugeridas

- <http://www.hivinsite.com>
 - University of California, San Francisco
- <http://www.drug-interactions.com>
 - University of Liverpool, UK
- European AIDS Clinical Society Guidelines
Version 6.0 – October 2011
 - www.europeanaidsclicinalsociety.org

Muchas gracias