



SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

TERAPIA ANTIRETROVIRAL

Elaborado por:
Dra. Victoria Hall Ramírez
Farmacéutica

INTRODUCCIÓN

El SIDA o síndrome de inmunodeficiencia adquirida se reportó por primera vez hace más de 20 años en una revista bajo el título de “*Neumonía por Pneumocystis*”. Sin embargo ni el individuo más pesimista se pudo haber anticipado a la epidemia que se presenta hoy en día. A diciembre del 2000, 21.8 millones de personas a nivel mundial han muerto por la enfermedad, 36.1 millones están afectadas y 13.2 millones niños se han convertido en “huérfanos de SIDA”. En Costa Rica, desde el primer caso reportado en 1983 hasta setiembre del 2001, se encuentran registrados 2219 casos de HIV-SIDA (38).

El reporte inicial de 1981 describía a 5 hombres homosexuales jóvenes los cuales habían desarrollado una neumonía por *Pneumocystis carinii* y otras infecciones. Lo curioso de estos pacientes era que ninguno mostraba una inmunosupresión previa, que era hasta ese momento lo único con lo que se relacionaba este tipo de neumonía; además el hecho que todos los casos fueran de pacientes homosexuales sugirió que algún aspecto del estilo de vida que llevaban los mismos podría estar asociado con el *P. carinii* por ese motivo durante algunos meses fue relacionado este cuadro exclusivamente como enfermedad de los homosexuales (21). Este reporte fue seguido rápidamente por series de casos y en pocos meses se estableció la epidemia.

En junio de 1982 se reportó que probablemente el agente causante era transmitido vía sexual, sin embargo 1 mes después surgieron los primeros 3 casos de pacientes hemofílicos infectados. A este padecimiento se le conoció primeramente como GRID que traducido al español sería algo como “Deficiencia inmune relacionada con los homosexuales” para luego pasar llamarse SIDA “Síndrome de inmunodeficiencia adquirida”. En octubre de ese mismo año se reportó el primero caso en un paciente heterosexual y 2 meses luego se reportó una transmisión vertical en 4 niños (6).

Una vez que se identificó el retrovirus, la investigación se centró en el desarrollo de medicamentos que pudieran actuar a nivel de la transcriptasa reversa, es decir la enzima necesaria para transcribir el RNA del HIV a DNA. Poco a poco se fue delusando todo lo que conocemos hoy en día sobre el HIV y la enfermedad y en marzo de 1987 la FDA aprueba el primer fármaco antiretroviral: la **zidovudina** (6).

En 1991 fueron aprobados la didanosina y la zalcitabina, para 1998 el efavirenz y en marzo del 2001 las compañías farmacéuticas no solo reducen los precios de sus medicamentos antiretrovirales, sino que permiten la producción de genéricos para llegar a la población de África (6).

Para junio del 2001 en los Estados Unidos se encontraban aprobados 15 agentes de las 3 clases de antiretrovirales conocidas:

- Inhibidores de la proteasa
- Inhibidores de la transcriptasa reversa nucleótidos
- Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleótidos (6).

En marzo del 2003 se aprobó el primer medicamento perteneciente a una cuarta categoría, los inhibidores de la fusión del virus HIV con las células CD4, llamado enfuvirtide.

Los esfuerzos actuales se centran en simplificar los esquemas de tratamiento con el fin de mejorar la adherencia, de desarrollar alternativas para aquellos pacientes a quienes les ha fallado el tratamiento anterior y en manejar los efectos adversos de los medicamentos, especialmente de aquellos que tienen que ver con los desórdenes metabólicos (6).

En 20 años, la epidemia del SIDA ha crecido desde una serie de pequeños brotes en algunos grupos de riesgo a ser actualmente un problema de salud pública global. Hasta que se encuentre disponible una vacuna, solamente queda recurrir a un adecuado y consiente uso de las terapias antiretrovirales y a la prevención, sobre todo mediante la educación a los pacientes en no compartir agujas de ningún tipo y de utilizar en todas las relaciones sexuales siempre un preservativo como método de barrera.

Por tal motivo, el CIMED se ha dado a la tarea de elaborar este folleto centrado específicamente en los medicamentos antiretrovirales, para que los farmacéuticos y demás profesionales sanitarios, desde cada uno de sus puestos de trabajo conozcan los aspectos relevantes de la terapéutica y puedan contribuir a un uso racional de los mismos y así lograr una mejor calidad del paciente.

CAPITULO I	2
GENERALIDADES DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	2
<i>Generalidades</i>	2
<i>Etiología</i>	3
<i>Ciclo vital del virus de inmunodeficiencia humana</i>	3
<i>Patogénesis</i>	5
<i>Epidemiología</i>	7
<i>Transmisión</i>	7
<i>Fisiopatología</i>	8
<i>Cuadro clínico</i>	8
<i>Diagnóstico diferencial</i>	14
<i>Diagnóstico de laboratorio</i>	14
CAPITULO II	17
TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	17
<i>Selección de la fecha para iniciar el tratamiento</i>	17
<i>Vigilancia de la reacción al tratamiento</i>	19
<i>Creación de fármacos antirretrovirales</i>	19
TERAPIA ANTIRETROVIRAL	21
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI's)</i>	21
<i>Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI's)</i>	23
<i>Inhibidores de la proteasa</i>	24
<i>Elección de tratamiento</i>	27
<i>Eventos clínicos adversos asociados a los antiretrovirales</i>	28
<i>Precauciones con los antiretrovirales</i>	31
<i>Resistencia a fármacos</i>	36
CAPITULO III	37
USO DE LOS MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES EN CONDICIONES ESPECIALES	37
<i>Interrupción o cambio de la terapia antiretroviral</i>	37
<i>Manejo del HIV en mujeres embarazadas</i>	38
<i>Manejo del HIV en población pediátrica</i>	41
CAPITULO IV	46
ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON TERAPIA ANTIRETROVIRAL	46
<i>Adherencia al tratamiento</i>	46
<i>Atención Farmacéutica</i>	47
<i>Situación en Costa Rica</i>	48
CAPITULO V	51
NUEVOS MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES	51
<i>Enfuvirtide</i>	51
<i>Atazanavir</i>	56
CAPITULO VI	61
VACUNACIÓN: ¿QUÉ CAMINO SE HA RECORRIDO Y HACIA DONDE VAMOS?	61
CAPITULO VII	62
GENERALIDADES DE LA PREVENCIÓN DEL HIV	62
<i>Prevención primaria</i>	63
<i>Prevención secundaria</i>	64
<i>Riesgo de HIV para los profesionales de atención a la salud</i>	65
<i>Prevención de la transmisión perinatal de HIV</i>	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

CAPITULO I

Generalidades de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Generalidades

Algunos retrovirus son oncogénicos y otros tienen efectos patológicos que alteran la función o producen la muerte de las células. Entre los retrovirus capaces de infectar a las personas, los virus linfotrópicos para las células T humanas (HTLV) tipos I y II, guardan relación con neoplasias linfoides y enfermedades neurológicas y, menor frecuencia con la inmunosupresión grave, mientras que el virus de inmunodeficiencia humana o HIV causa inmunosupresión, pero no parece provocar neoplasias directamente. (1)

El retrovirus humano que ha tenido mayor impacto social y médico es el HIV-1, identificado en 1984 como causa de una epidemia extensa de inmunosupresión grave, conocida como **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)**.

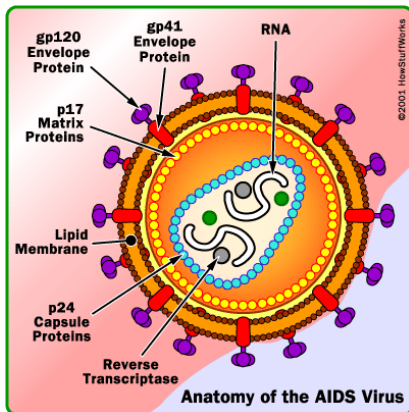


Fig #1. Anatomía del virus de inmunodeficiencia humana (HIV).

Se define **SIDA o síndrome de inmunodeficiencia adquirida** como la manifestación más severa de la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). El CDC (Center of Disease Control) de los Estados Unidos reporta una lista numerosa de infecciones oportunistas y cánceres, que en presencia del HIV constituyen el diagnóstico de SIDA. En 1993 el CDC amplió el criterio de SIDA para los adultos y adolescentes que incluyen el conteo de las células CD4 (+) T igual o menor a 200 células/microlitro en presencia de HIV. En los pacientes (mayores de 5 años) con un sistema inmune que funciona normalmente, los conteos de CD4 (+) T suelen estar entre 500-1500 células/microlitro (5).

El SIDA es un trastorno de la inmunidad mediada por células, caracterizado por infecciones oportunistas, neoplasias malignas, disfunción neurológica y una variedad de otros síndromes. El SIDA es la manifestación más grave de una gama de trastornos relacionados con el HIV. El riesgo de que un individuo infectado por el HIV y no tratado desarrolle SIDA, se estima en el 1-2%/año durante los primeros años después del contagio, y

alrededor del 5%/año más adelante. El riesgo acumulativo oscila alrededor del 50% durante la primera década. Casi todas las personas HIV-positivas no tratadas acaban por desarrollar SIDA. Es posible que todavía no se conozcan algunas secuelas a largo plazo de la infección por HIV (por ej. otras neoplasias malignas y enfermedades neurológicas crónicas). (1)

Etiología

Dos retrovirus íntimamente relacionados, el HIV-1 y el HIV-2, han sido identificados como causantes del SIDA en distintas regiones geográficas. El HIV-1 es responsable de la mayoría de los casos de SIDA en el hemisferio occidental, Europa, Asia y Africa Central, del Sur y Oriental; el HIV-2 es el principal agente del SIDA en Africa Occidental y parece ser menos virulento que el HIV-1. (1)

El HIV-2 tiene la misma organización genética que el HIV-1, pero hay diferencias notables en las glucoproteínas de la envoltura. Algunas personas infectadas muestran enfermedades tipo SIDA, pero en la actualidad, la mayoría de los africanos occidentales afectados con HIV-2 son asintomáticos. Este virus se ha encontrado en varias personas en EUA. En consecuencia es posible que esta variedad sea menos patógena o tenga un período de latencia anterior a la enfermedad más prolongado. (2)

Los genomas del HIV contienen genes para tres proteínas estructurales básicas y cuando menos otras cinco proteínas reguladoras; *gag* codifica para proteínas de antígeno de grupo, *pol* para polimerasa y *env* para la proteína de envoltura externa. La mayor variabilidad en las cepas del HIV se ubica en la envoltura viral. Como la actividad neutralizante se encuentra en anticuerpos dirigidos contra la envoltura, esta variabilidad implica problemas para el desarrollo de vacunas. (2)

Ciclo vital del virus de inmunodeficiencia humana

El HIV es un retrovirus que infecta linfocitos CD4 (+), macrófagos y células dendríticas. Su ciclo de vida sugiere que pueden haber muchos sitios de acción de algunos fármacos. Los agentes aprobados se orientan hacia la transcriptasa inversa o la proteasa, pero están en fase de obtención productos con "sitios de acción" diferentes (ver capítulos II y V) (3)

Recordemos que para que el virus pueda introducir su material genético (RNA) a la célula del huésped, es necesario que se una con el receptor CD4 (+) para que se reproduzca luego de la adherencia y la fusión. Para que esta unión con el receptor CD4 (+) se de existen unas glicoproteínas que son las que reconoce el receptor, básicamente la gp 120 (7).

La fase inicial de la infección entraña la fijación de la partícula y la fusión con la membrana. El virus penetra en las células por interacciones entre las glicoproteínas de la cubierta del HIV (gp41 y gp120) y los receptores celulares (CD4 y reductores de quimocinas como CCR5 y CXCR4) (3).

Desde un punto de vista general, son sensibles sólo las células que expresan los receptores de CD4 (+) y quimocinas. La unión de gp120 a CD4 (+) y los receptores de quimocina acercan extraordinariamente el virus a la célula. La unión de este péptido de fusión a la membrana celular hace que el centro viral se adhiera y penetre al interior del citoplasma (3).

Después de penetrar el RNA viral en el citoplasma y perder su cubierta, actúa como una plantilla con la cual se transcriben filamentos o cordones de DNA complementario. Esta *transcripción inversa* es el signo definitorio de los retrovirus y es catalizada por la polimerasa de DNA dependiente de RNA, del HIV (**transcriptasa inversa o transcriptasa reversa**). Dicha enzima es el "blanco" en que actúan dos clases de agentes antirretrovirales (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa e inhibidores no nucleósidos de la misma enzima) (3).

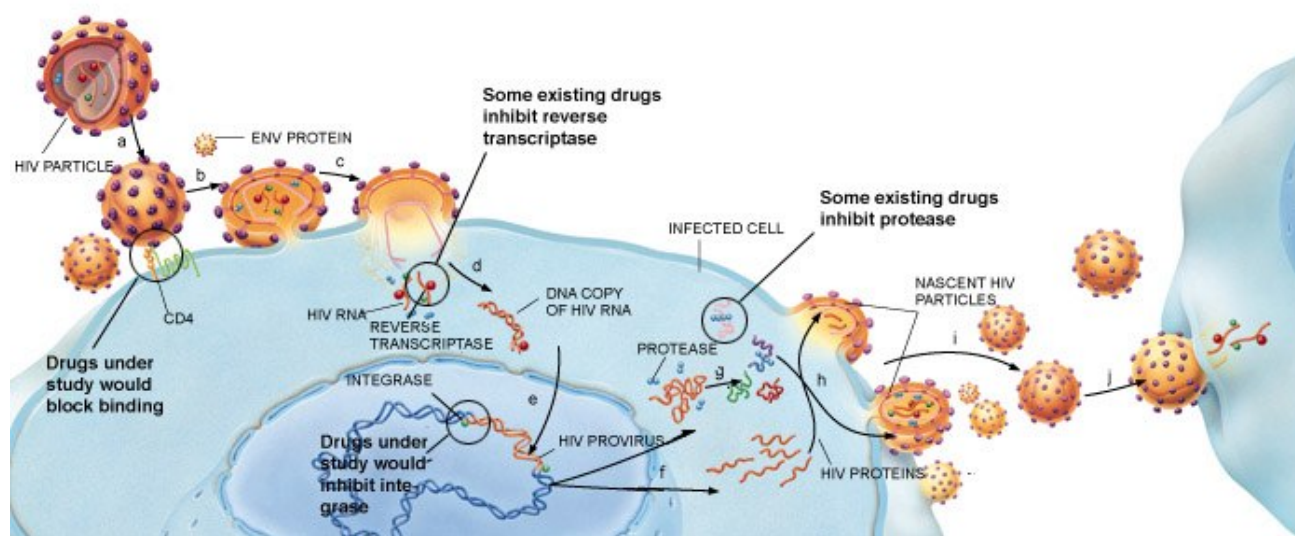


Fig #2- Ciclo de replicación del virus de HIV

Se señalan las drogas que ya están en uso como las inhibidores de la transcriptasa reversa y los inhibidores de la proteasa.

Después de la inversotranscripción, el DNA de doble hebra asume forma circular y penetra al núcleo. La integración de ese DNA proviral en el cromosoma del huésped es mediado por una segunda enzima viral esencial, la **integrasa**. A pesar de que esta última al parecer constituye un "blanco" atractivo para la acción de fármacos, ha sido difícil identificar inhibidores para uso en seres humanos, por las interacciones complejas del huésped y el virus durante la integración. (3)

El DNA proviral, después de ser incorporado en el cromosoma del huésped, puede ser transcrito en el RNA del HIV por la maquinaria de transcripción celular. Después ésta fase, dicho RNA puede ser "traducido" en poliproteínas virales o ser incorporado en viriones inmaduros mientras son ensamblados. Los viriones pasan por un proceso de maduración y gemación desde la membrana celular. Para la **maduración se necesita** que la poliproteína

gag-pol sea desdoblada por una **proteasa**, que es la tercera enzima esencial del HIV. Después de todo este lapso los viriones maduros pueden infectar las células sensibles. La exposición de células infectadas a inhibidores de la proteasa de HIV origina viriones inmaduros que no poseen la nucleocápside característica y que no son infectantes. (3).

Patogénesis

La aparición del SIDA se caracteriza por la sensibilidad a infecciones y cánceres de diversos tipos. En los comienzos de la epidemia de este trastorno se supuso erróneamente que HIV mostraba una fase de latencia duradera sin réplica y que al final la reactivación de la réplica desencadenaba la evolución de la enfermedad. Sin embargo, cultivos virales y métodos de detección de ácidos nucleicos sensibles han indicado que casi todos los sujetos sin tratamiento muestran viremia continua. Estudios innovadores demostraron que la concentración de RNA del HIV-1 en plasma, es el factor que permite conocer de manera anticipada la evolución hasta llegar al SIDA y la muerte, y que el número de linfocitos CD4(+) T constituye un elemento pronóstico independiente. Los descubrimientos en cuestión han orientado a la investigación hacia formas para obtener un control duradero de la réplica del HIV. (3)

La obtención de antirretrovirales muy eficaces ha permitido analizar todo lo concerniente a la patogenia del virus. La administración de los agentes en cuestión rompe el equilibrio dinámico entre la producción y la eliminación del virión. Los estudios de individuos que nunca han sido tratados han permitido descubrir que **la concentración de RNA de HIV-1 en plasma disminuye 10 a 100 veces al término de una semana de haber iniciado el tratamiento con inhibidores potentes de la proteasa de HIV o de la transcriptasa inversa**. El modelo matemático de tales datos definió que la infección por HIV es muy dinámica, con una producción diaria calculada de 10^9 viriones. (3)

En promedio, el 99% de los virus en el plasma provienen de linfocitos CD4(+) T infectados recientemente, cuya vida promedio es de 2.2 días. La segunda fuente de los virus (quizá los macrófagos) tienen unas dos semanas de vida, en promedio. Se calculó que la inhibición completa de la réplica de HIV, que duraría dos a tres años, permitiría la erradicación de todas las células infectadas, si constituyeran los únicos depósitos de HIV, y que algunos pacientes curarían de la infección. (3)

Sin embargo, hay un fondo común permanente y adicional de linfocitos CD4(+) T en reposo, en cuyo interior está el HIV sensible de réplica. Son escasas las células de ese tipo en el cuerpo, pero el promedio de su vida quizá sea de meses o años. Con base en un plan previo, para erradicar a tales células se necesitarían más de 100 años de control completo de la réplica viral. De hecho, la interrupción de la terapéutica con antirretrovirales eficaces después de años de una reacción, al parecer completa, invariablemente culmina en la reaparición de la viremia. (3)

La característica de la infección sintomática por HIV es la inmunosupresión. El virus puede infectar a todas las células que expresan el antígeno CD4(+), que sirve como receptor para

el HIV. Una vez que penetra en la célula, el HIV puede replicarse y causar la fusión o muerte celular por mecanismos desconocidos; en muchos casos se establece un estado de latencia con integración del genoma del HIV al genoma celular (2).

Todos los retrovirus contienen una enzima llamada transcriptasa inversa que convierte el RNA vírico en una copia de DNA provírico. Este DNA se integra en el DNA de la célula huésped. Los provirus integrados son duplicados por los genes celulares normales cada vez que se divide la célula. Así pues, toda la progenie de la célula infectada originalmente contendrá DNA del retrovirus. El DNA provírico es transcrito a RNA y traducido en proteínas para producir cientos de copias del virus infeccioso. Otra enzima, la proteasa HIV, es crítica para la fase final del ciclo del HIV. Esta enzima convierte el HIV inmaduro, no infeccioso, en la forma infecciosa, mediante división de proteínas cruciales, que se redistribuyen dentro del virus después de salir éste por gemación de una célula humana infectada. (1)

El HIV infecta un subconjunto importante de linfocitos T, definidos desde el punto de vista fenotípico por la glucoproteína transmembrana CD4(+), y desde el punto de vista funcional por actuar como células colaboradoras/inductoras. El HIV infecta también células no linfoides, como macrófagos, células microgliales y diversas células endoteliales y epiteliales. Como resultado de la infección por HIV, se alteran el número y las funciones de las células T, las células B, las células asesinas naturales y los monocitos-macrófagos. A pesar de las anomalías de células distintas de los linfocitos CD4(+) T, gran parte de la disfunción inmunológica del SIDA se debe a la pérdida de la función colaboradora de esos linfocitos, que es crítica para la inmunidad celular. (1)

Los mejores predictores del comienzo de las infecciones oportunistas graves que definen el SIDA son el número total de linfocitos CD4(+) T circulantes (recuento CD4) y el nivel de RNA del HIV en plasma (carga vírica). **Los recuentos normales de CD4(+) T son de 750 ± 250 células/ μ l**, pero los niveles suelen estar disminuidos en alrededor del 40-50% en la infección precoz por HIV. La vulnerabilidad a las infecciones oportunistas aumentan en forma marcada cuando los niveles de linfocitos CD4(+) T caen a $<200/\mu$ l (1). La inclusión de personas con cifras escasas de CD4(+) T como casos de SIDA, refleja que la inmunosupresión es la característica que define al SIDA. La elección de un punto de límite a cifras de 200 células/ μ l se apoya en varios estudios de grupos que muestran que más de 80% de las personas con cuentas por debajo de este valor desarrolla SIDA en un plazo de tres años. (2)

La carga vírica (número de copias de RNA del HIV-1 en 1 ml de plasma) proporciona un predictor útil del futuro curso clínico y mide las respuestas al tratamiento antirretrovírico (1,5). Los niveles de RNA del HIV-1 aumentan con la inmunosupresión progresiva, y los niveles altos predicen también la rapidez del descenso de los recuentos CD4(+) T, incluso en pacientes sin síntomas ni indicios de inmunosupresión grave (>500 células CD4/ μ l). El riesgo de progreso al SIDA o de muerte parece aumentar alrededor del 50% por cada elevación de tres veces del nivel plasmático de RNA vírico. (1)

Epidemiología

Los mecanismos de transmisión del HIV son similares a los de hepatitis B, en particular en lo que respecta a las transmisiones sexual, parenteral y vertical (perinatal). El peligro de transmisión sexual varía con las costumbres sexuales particulares; el de mayor riesgo es el coito anal. El peligro de padecer una infección por HIV por alguna picadura de aguja con sangre infectada es de casi 1:300, el cual es de manera significativa menor que el de contraer hepatitis B por picadura con aguja contaminada. Entre 13 y 40% de los niños nacidos de madres infectadas con HIV contraen esta enfermedad. No está demostrado que el HIV se transmita por diseminación de gotitas respiratorias, vectores (como mosquitos), o contacto casual no sexual. (2)

Existe un estimado de 10 millones de personas infectadas en todo el mundo. En algunas áreas suburbanas de África oriental y central, cerca de un tercio de los adultos sexualmente activos están infectados. La infección por HIV empezó a diseminarse en Asia hacia el final del decenio de 1990, y se espera que el número de nuevas infecciones en ese continente exceda al número de infecciones recientes en África a mediados o finales del decenio de 1990. (2)

La infección de gran número de mujeres en edad fértil ha conducido a un número sustancial de casos pediátricos de SIDA. El HIV se puede transmitir por vía transplacentaria o en el período perinatal. El virus se ha encontrado en la leche humana, por tanto la lactancia materna ha sido implicada en la transmisión. Además, los recién nacidos y los niños han sido infectados por el uso repetido de agujas no esterilizadas correctamente. (1)

Transmisión

La transmisión del HIV requiere contacto con líquidos corporales que contengan células infectadas o plasma. El HIV puede estar presente en cualquier líquido o exudado que contenga plasma o linfocitos, de modo específico sangre, semen, secreciones vaginales, leche, saliva o exudados de heridas. Aunque en teoría es posible, la transmisión por la saliva o núcleos güticulares producidos por la tos o el estornudo, es extremadamente rara o inexistente. El virus *no* se transmite por contacto casual, ni incluso por el contacto íntimo no sexual en el trabajo, el colegio o el hogar. El medio de transmisión más común es la transferencia directa de líquidos corporales al compartir agujas contaminadas o durante las relaciones sexuales. (1)

La transmisión del HIV mediante punción con aguja, estimada en alrededor de 1/300 incidentes, es mucho menos frecuente que la de hepatitis B, probablemente debido al número relativamente bajo de viriones HIV en la sangre de la mayoría de los pacientes infectados. El riesgo de transmisión del HIV parece aumentar en presencia de heridas profundas o inyección de sangre, por ejemplo cuando una aguja hueca con sangre penetra en la piel. (1)

El empleo de la prueba de enzimoimmunoanálisis (ELISA) para detección selectiva de los donantes de sangre ha reducido mucho el riesgo de contagio del HIV por transfusión. Sin embargo, en las primeras fases de la infección por HIV, cuando todavía no se ha montado una respuesta de anticuerpos, pueden ser transitoriamente negativos los resultados del ELISA y del Westernblot, mientras que resulta positiva la determinación en plasma de antígeno p24 del HIV. Estos casos pueden explicar el riesgo muy bajo, pero persistente de infección por HIV relacionada con transfusiones. La detección selectiva, en la actualidad obligatoria, de anticuerpos y antígeno p24 puede disminuir aún más el riesgo. (1)

Fisiopatología

Los síndromes por infección por HIV suelen explicarse por 1 de 3 mecanismos conocidos; sin embargo, algunas manifestaciones concomitantes con HIV no se explican por ninguno de estos mecanismos propuestos.

A. Inmunodeficiencia

Es un resultado directo de los efectos del HIV en las células inmunitarias. Se observa un espectro de infecciones y neoplasias, como en otros estados de inmunodeficiencia congénitos o adquiridos. Dos características notables de la inmunodeficiencia por HIV son la frecuencia baja de infecciones, como listeriosis y aspergilosis, y la ocurrencia frecuente de ciertas neoplasias como el linfoma o sarcoma de kaposi. Esta última complicación se observa de modo principal en varones homosexuales y bisexuales, y su frecuencia ha disminuido de manera gradual durante los primeros 10 años de la epidemia. La evidencia disponible sugiere fuertemente que un nuevo herpesvirus es la causa del sarcoma de Kaposi. (2)

B. Autoinmunidad

Este trastorno puede desarrollarse por una alteración de la función inmunitaria celular o de una disfunción de los linfocitos B. Hay ejemplos de infiltración linfocítica de órganos (por ejemplo, neumonitis intersticial linfocítica) y producción de autoanticuerpos (como la trombocitopenia inmunitaria). Es posible que estos fenómenos sean la única enfermedad evidente por clínica o coexistan con inmunodeficiencia clara. (2)

C. Disfunción neurológica

Se sabe poco acerca de los mecanismos de la disfunción neurológica, pues se infectan relativamente pocas células nerviosas y la respuesta inflamatoria es mínima. Las posibilidades incluyen homología con factores de crecimiento neurológico y bloqueo de los mismos, otros efectos tóxicos de los productos del virus, o liberación de compuestos neurotóxicos de los macrófagos infectados. (2)

Cuadro clínico

Las complicaciones de las infecciones y neoplasias relacionadas con HIV afectan prácticamente a cualquier órgano. El manejo en general para una persona infectada con HIV y síntomas, es valorar los sistemas de órganos afectados, con el fin de diagnosticar con

rapidez aquellos trastornos que puedan tratarse. La cuenta de linfocitos CD4(+) T proporciona información pronóstica muy importante. Ciertas infecciones pueden presentarse a cualquier cuenta de CD4(+) T, mientras que otras ocurren rara vez, a menos que la cuenta de linfocitos CD4(+) T haya caído por debajo de cierto valor. Por ejemplo, un paciente de CD4(+) T de 600 células/ μ L, tos y fiebre puede tener una neumonía bacteriana, pero es muy improbable que presente neumonía por *Pneumocystis*. (2)

Muchos individuos con infección por HIV permanecen asintomáticos durante años, con un tiempo medio de casi 10 años entre la exposición y el desarrollo del SIDA (2). Este período tan amplio se debe a que las células CD4(+) T destruidas por el HIV continúan siendo reemplazadas por el cuerpo y durante mucho tiempo las CD4(+) T pueden permanecer en un nivel normal, sin embargo llega un momento donde caen de forma abrupta y los niveles de HIV comienzan a subir (19). Cuando se presentan los síntomas, pueden ser variables e inespecíficos. Ya que casi todos estos datos pueden observarse en otras enfermedades, una combinación de molestias sugiere más la infección por HIV que cualquier síntoma aislado. (2)

El HIV causa una amplia gama de problemas clínicos, que pueden imitar a otras enfermedades. Inmediatamente después de la infección y durante un período prolongado (más de varios meses en un pequeño número de personas), existe un estado portador con anticuerpos negativos. En esa época, el virus se reproduce con rapidez hasta que el sistema inmune comienza a reaccionar y/o se agotan las dianas. El RNA o el antígeno p24 del HIV (cápside) son detectables en plasma, incluso cuando todavía no se detectan anticuerpos contra el HIV. (1)

En el 50-70% de los pacientes infectados con el HIV se desarrollan ciertos síntomas en un período de 3-6 semanas como por ejemplo fiebre, dolor de garganta, cansancio, pérdida del apetito, náuseas, vómito, diarrea y otros que pueden confundirse con los síntomas de otras infecciones virales como la influenza. Estos síntomas al igual que ocurre en otras enfermedades virales, duran alrededor de 1-2 semanas y luego ceden de forma gradual, por este motivo esta primera manifestación en muchas ocasiones es tomada sin importancia (19).

Cuando ya se pasa de la infección al SIDA, es decir, cuando el conteo de CD4(+) T es sumamente bajo, el paciente experimenta una serie de infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis carinii*; además puede sufrir de infecciones causadas por hongos como la candidiasis y la criptococosis, infecciones por protozoarios como la toxoplasmosis; tumores como el Sarcoma de Kaposi o infecciones virales como la ocasionada por el citomegalovirus (19).

Molestias generales:

Fiebre, sudores y pérdida de peso son síntomas comunes en los pacientes infectados por HIV y pueden presentarse sin infección oportunista complicante. Son útiles los antipiréticos porque los pacientes con infección HIV tienen propensión a las fiebres altas y a la

subsecuente deshidratación. Por lo general, son más eficaces los AINE's que la aspirina o el acetaminofen para aliviar la fiebre. (2)

La pérdida de peso es una complicación en particular inquietante de la infección por HIV de duración prolongada. Los pacientes tienen de modo típico, pérdida desproporcionada de masa muscular con mantenimiento o pérdida menos sustancial de las reservas de grasa. El mecanismo de la pérdida de peso relacionado con el HIV no se comprende por completo, pero parece ser multifactorial (2). A este cuadro se le llama "síndrome de consunción" y se define como la pérdida de más del 10% del peso corporal sin hacer ninguna dieta ni aumentar el ejercicio físico. Esta disminución de peso se puede dar después de una diarrea prolongada (2 o más deposiciones al día por 30 días consecutivos o más), o cuando se presenta fiebre y debilidad por más de 30 días (19).

Los pacientes con SIDA presentan a menudo anorexia, náuseas y vómito, todo lo cual contribuye a la pérdida de peso al disminuir la ingesta calórica. La mala absorción también actúa en el descenso de la ingestión calórica. Los pacientes pueden tener diarrea por infecciones con agentes bacterianos, virales o parásitos. (2)

Enfermedad senopulmonar:

a. Neumonía por *Pneumocystis*: Con frecuencia la enfermedad afecta a los pulmones. La neumonía por *Pneumocystis* es la infección oportunista más común, afecta 75% de los pacientes y puede ser difícil de diagnosticar debido a que sus síntomas- fiebre, tos, y falta de aire- son inespecíficos. Más aún, la gravedad de los síntomas varía desde fiebre y ausencia de síntomas no respiratorios, a tos o disnea leves, hasta insuficiencia respiratoria (2).

b. Otras enfermedades pulmonares infecciosas: Otras causas infecciosas de afección pulmonar en pacientes con SIDA incluyen neumonías bacteriana, micobacteriana y viral. Se observa mayor incidencia de neumonía neumocócica con septicemia, y neumonía por *Haemophilus influenzae*. La tuberculosis se presenta en un estimado de 4% de personas con SIDA (2).

c. Enfermedades pulmonares no infecciosas: Las causas no infecciosas de enfermedad pulmonar incluyen sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y neumonitis intersticial. En pacientes con sarcoma de Kaposi conocido, la enfermedad pulmonar complica en casi un tercio de los casos. (2)

d. Sinusitis: La sinusitis crónica puede ser un problema frustrante para los pacientes infectados con HIV. Los síntomas incluyen congestión sinusal y rinorrea, cefalea y fiebre.

Enfermedad del Sistema nervioso central:

a. Toxoplasmosis: La encefalitis toxoplásmica produce cefalea, letargia, confusión, convulsiones y signos focales que evolucionan a lo largo de días o semanas. (1)

b. Linfoma del sistema nervioso central: El linfoma no Hodgkin es la segunda lesión ocupante más frecuente en pacientes con infección por HIV. Los síntomas son similares a los de enfermos con toxoplasmosis (2)

- c. Complejo de demencia por SIDA: El complejo de demencia por SIDA (complejo cognoscitivo/motor concomitante con HIV) es la causa más común de cambios en el estado mental de los pacientes con infección por HIV (2)
- d. Meningitis criptocócica: Presenta de manera característica fiebre y cefalea; menos del 20% de los pacientes padecen meningismo (2)
- e. Mielopatía por HIV: En los pacientes infectados con HIV también puede deteriorarse el funcionamiento de la médula espinal. La mielopatía por HIV se presenta con debilidad de las piernas e incontinencia y suele ser una manifestación tardía de enfermedad por HIV (2).

Sistema nervioso periférico:

Los síndromes del sistema nervioso periférico incluyen polineuropatías inflamatorias, neuropatías sensoriales y mononeuropatías. (2)

Manifestaciones reumatológicas

En pacientes con infección por HIV, con frecuencia se registra artritis que incluye una o múltiples articulaciones, con o sin derrame. La afección de las articulaciones grandes es sumamente común.

Miopatía:

Estos trastornos se observan cada vez con mayor frecuencia en pacientes con infección por HIV. Es típica la debilidad de los músculos proximales y los enfermos pueden presentar grados variables de hipersensibilidad muscular. (2)

Retinitis

En pacientes con infección por HIV es necesario valorar de inmediato las molestias por alteraciones visuales. La infección retiniana más común en enfermos de SIDA es la retinitis por citomegalovirus (CMV), y puede ser progresiva rápidamente.

Lesiones bucales

Los hallazgos de candidiasis bucal y leucoplasia pilosa son importantes por varias razones. Primero, estas lesiones son casi patognómicas de infección por HIV. Segundo, diversos estudios indican que los pacientes con estas lesiones tienen un índice mayor de progresión a SIDA, aunque no se sabe si este riesgo estará en aumento dentro de tres años y sea independiente de otros parámetros de la función inmunitaria, como la cifra de CD4(+) T (2).

La leucoplasia pilosa oral, diagnosticada por el hallazgo de placas agrandadas, blancas, filiformes y asintomáticas en los lados de la lengua, está causada probablemente por el virus de Epstein-Barr. Las úlceras por herpes simple o de etiología desconocida (aftas) pueden ser grandes, dolorosas y persistentes, e interferir con la nutrición. La enfermedad periodontal puede llegar a ser grave, con hemorragia y tumefacción de las encías y pérdida de los dientes. (1)

Manifestaciones gastrointestinales:

- a. Esofagitis por *Candida*.
- b. Enfermedad hepática: Estudios de necropsia demuestran que el hígado es un sitio frecuente de neoplasias en pacientes con HIV; sin embargo muchas de estas infecciones no son clínicamente sintomáticas. (2)
- c. Enfermedad biliar: Es común que exista afección biliar en pacientes con SIDA. La colecistitis se presenta con las manifestaciones similares de huéspedes sin alteraciones inmunitarias, pero es más probable que sea sin cálculos. En pacientes infectados por HIV, se señala cada vez más la estenosis papilar. De manera típica, el síndrome se presenta con náuseas, vómito y dolor intensos en el cuadrante superior derecho. (2)
- d. Enterocolitis: Es un problema común en pacientes con infección por HIV. Los microorganismos que se conoce causan enterocolitis incluyen bacterias (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*), virus (CMV, adenovirus) y protozoarios (*Cryptosporidium*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia*, *Isospora*, *Microsporidia*). Varios de los microorganismos que originan enterocolitis en los pacientes con infección por HIV también provocan diarrea en los huéspedes inmunocompetentes; sin embargo, los infectados con HIV tienden a presentar síntomas más graves, incluyendo fiebre alta y dolor abdominal intenso que puede simular algún cuadro de abdomen agudo. En los pacientes con infección por HIV y enterocolitis, también son más comunes la bacteriemia y afección biliar concomitantes. (2)
- e. Otros padecimientos: Otras dos anormalidades gastrointestinales importantes en pacientes infectados con HIV son la gastropatía y la malabsorción. Está comprobado que algunos de estos enfermos no producen valores normales de ácido gástrico y, en consecuencia, no pueden absorber fármacos, como el ketoconazol, el cual requiere de este medio. Esta disminución de la producción de ácido puede explicar, en parte, la susceptibilidad de los pacientes con infección por HIV a *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella* las cuales son sensibles a concentraciones ácidas. En pacientes con infección por HIV también es común un síndrome de malabsorción que puede deberse a la infección del intestino delgado por el complejo *M. avium* o *Cryptosporidium*.(2)

Manifestaciones endocrinas

La suprarrenal es la glándula endocrina que se afecta con mayor frecuencia en pacientes con SIDA. Las anormalidades demostradas a la necropsia incluyen infección, en especial por citomegalovirus y *M. avium-intracellulare*, infiltrado con Sarcoma de Kaposi y lesión por hemorragia, y presunta autoinmunidad.

Manifestaciones en la piel:

Los pacientes con infección por HIV suelen desarrollar manifestaciones cutáneas que pueden agruparse en dermatitis virales, bacterianas, micóticas, neoplásicas e inespecíficas. Las infecciones por herpes simple son más frecuentes, tienden a ser más graves y es más probable que se diseminen en pacientes con SIDA que en huéspedes inmunocompetentes. El herpes zoster es una manifestación frecuente de la infección por HIV. (2)

En pacientes con infección por HIV, así como en otros pacientes con alteraciones inmunitarias, se observa molusco contagioso. Las lesiones tienen la propensión a diseminarse de manera amplia en la piel del paciente y deben tratarse con nitrógeno líquido tópico. El *Staphylococcus* es la bacteria más común en enfermedades de la piel en pacientes infectados con HIV; suele presentarse como foliculitis, abscesos superficiales (furúnculos) o impétigo ampollar. Ya que se ha comunicado la diseminación con sepsis, debe hacerse todo lo posible por tratar estas lesiones de manera agresiva. (2)

La angiomatosis bacilar es una entidad bien descrita en los pacientes infectados con HIV. Se debe a dos microorganismos en estrecha relación: *Bartonella* (antes *Rochalimaea*) *henselae* y *Bartonella quintana*. La epidemiología de estas infecciones sugiere transmisión zoonótica proveniente de gatos jóvenes. Las manifestaciones más frecuentes son lesiones cutáneas elevadas, rojas, altamente vasculares, que pueden semejar las lesiones del sarcoma de Kaposi. La fiebre es una manifestación común de esta enfermedad; se informa que también afecta a los huesos, ganglios linfáticos e hígado. (2)

Casi todos los exantemas micóticos que afectan a pacientes con SIDA se deben a dermatófitos y *Candida*. Son comunes en particular en la región inguinal, pero pueden presentarse en cualquier otra parte del cuerpo.

Las lesiones del sarcoma de Kaposi son pápulas planas o elevadas de color rojizo o violeta, que por lo general no palidecen. Otras afecciones dermatológicas malignas, que se observan con mayor proporción en pacientes infectados con HIV, incluyen los carcinomas de células basales y de células escamosas. (2)

En pacientes afectados por HIV es más frecuente la dermatitis seborreica. Los raspados de seborrea muestran *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*) e indican que la seborrea depende de este hongo. (2)

La xerosis se presenta en pacientes con HIV infectados, con prurito intenso. Es probable que el paciente no tenga exantema ni excoriaciones específicas por rascado. La psoriasis puede ser muy grave en pacientes con infección por HIV. (2)

Neoplasias relacionadas con HIV:

Hay cuatro cánceres que están incluidos, en la clasificación del SIDA del CDC: sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, linfoma primario del encéfalo y carcinoma cervical invasor. El incremento en la incidencia de neoplasias es quizá debido a una disminución en la inmunidad celular.

El **sarcoma de Kaposi** es aún la neoplasia más frecuentemente relacionada con HIV. Las lesiones del sarcoma de Kaposi pueden aparecer en cualquier parte; el examen cuidadoso de párpados, conjuntiva, pabellón auricular y paladar es indispensable para localizar lesiones potencialmente ocultas. En los individuos de piel clara las lesiones de Kaposi se presentan por lo general como pápulas o nódulos de color púrpura que no palidecen. En los de piel oscura las lesiones pueden aparecer más café. En la boca, las lesiones más frecuentes son las pápulas en el paladar, aunque pueden observarse lesiones exofíticas de la lengua y encías. Las lesiones de Kaposi pueden confundirse con otras lesiones vasculares, como angioma o granulomas piógenos. Alrededor de 40% de los pacientes con sarcoma dermatológico de Kaposi, desarrollan enfermedad visceral (por ejemplo, gastrointestinal, pulmonar). (2)

El **linfoma no Hodgkin** en individuos infectados por HIV tiende a ser muy agresivo. Las neoplasias suelen tener su origen en las células B y se caracterizan por tumores difusos de células grandes. Más del 90% de las neoplasias son extranodales, con el sistema nervioso central como lugar común. (2)

Se ha notado displasia anal y carcinoma de células escamosas en varones homosexuales infectados por HIV. Estas lesiones se correlacionan de manera importante con la infección previa por papilomavirus humano (HPV). Mientras que la mayoría de los varones infectados informan antecedentes de verrugas anales o tienen verrugas visibles, un porcentaje importante tiene infección silenciosa con papilomavirus. (2)

El HPV también parece tener alguna función causal en la displasia y neoplasia cervicales.

Manifestaciones ginecológicas:

La candidiasis vaginal, displasia y neoplasia cervical son más frecuentes en mujeres infectadas por HIV que en quienes no lo están. Estas manifestaciones también tienden a ser más intensas cuando se producen concomitantes con infección por HIV.

La incidencia de displasia cervical en mujeres infectadas con HIV es de 40%. Debido a este dato, las mujeres infectadas con HIV deben practicarse frotis de Papanicolaou cada seis meses. En casos de displasia cervical intensa se indica la biopsia en cono. (2)

La neoplasia cervical parece ser más agresiva en las mujeres infectadas con HIV. La mayoría de las mujeres infectadas con HIV con cáncer cervical muere de esa enfermedad más que de SIDA. (2)

Síntomas hematológicos:

Algunos pacientes presentan anemia o trombocitopenia de mecanismo inmunitario. La trombocitopenia relacionada con el HIV suele responder a los mismos tratamientos que la púrpura trombopénica idiopática y rara vez provoca hemorragias. (1)

Diagnóstico diferencial

La infección por HIV puede semejar a muchas otras enfermedades médicas. El diagnóstico diferencial específico depende de la modalidad de presentación. En los pacientes que se presentan con síntomas constitucionales como pérdida de peso y fiebre, las consideraciones diferenciales incluyen cáncer, infecciones crónicas como la tuberculosis y la endocarditis, y enfermedades endocrinológicas como el hipertiroidismo. Cuando el proceso pulmonar domina la presentación, se debe sopesar la posibilidad de infecciones pulmonares agudas o crónicas, así como otras causas de infiltrados pulmonares intersticiales difusos.

Diagnóstico de laboratorio

Las pruebas específicas para el HIV incluyen detección de anticuerpos y antígenos. Las pruebas serológicas de detección se realizan con el análisis inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA). La sensibilidad de las pruebas serológicas de detección es mayor a 99.5%. La especificidad de los resultados positivos por dos técnicas diferentes se acerca al 100%, aún en poblaciones de bajo riesgo. Pueden producirse pruebas de detección positivas falsas

como variantes biológicas normales o concomitantes con otros estados patológicos, como las enfermedades del tejido conjuntivo. Estas suelen detectarse por medio de pruebas de confirmación negativas. Las técnicas de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa) muestra una incidencia baja de individuos (<1%), que están infectados con HIV por hasta 36 meses, sin generar respuesta de anticuerpos. Sin embargo, la gran mayoría desarrolla anticuerpos detectables mediante pruebas serológicas de detección varios meses después de la infección. (2)

La detección de anticuerpos contra el HIV es sensible y específica en la mayoría de las fases de la infección, de bajo costo y ampliamente disponible. Las pruebas rápidas (10min) en suero, los sistemas de recogida a domicilio y las pruebas para anticuerpos contra el HIV en las secreciones orales y la orina, son útiles en algunas situaciones, pero requieren confirmación mediante pruebas estándar en suero. La detección de RNA del HIV en sangre proporciona un diagnóstico sensible y específico de infección por HIV en fases muy tempranas, cuando quizá no sean detectables todavía los anticuerpos contra el virus. (1)

Entre las pruebas para la detección de anticuerpos contra el HIV se incluye el ELISA, que permite demostrar anticuerpos, contra proteínas del virus. El ELISA es muy sensible y específico, pero produce algunos resultados falsos positivos. Cuando es positivo, el ELISA *se debe repetir en la misma muestra*. Si es positivo por segunda vez, se debe realizar una prueba más específica, por ejemplo el Western Blot, un procedimiento inmunoelectroforético para la identificación de anticuerpos contra proteínas víricas específicas separadas en función de sus pesos moleculares. (1)

Las técnicas ELISA que miden directamente antígenos víricos (p24) en vez de anticuerpos, son relativamente insensibles. Las pruebas de niveles de antígenos han sido sustituidas por mediciones más sensibles de RNA en plasma. (1)

Las pruebas más sensibles para detectar RNA del virus en plasma, como la reacción en cadena de la polimerasa para transcriptasa inversa (PCR-TI), que amplifica los ácidos nucleicos víricos, y para DNA ramificado (DNAb), que amplifica la señal, son sensibles y exactas dentro de una amplia gama de concentraciones de virus (hasta 1.000.000 de copias/ml de plasma). Otras técnicas para amplificación de ácidos nucleicos, como la amplificación de ácidos nucleicos basada en la secuencia (AANBS) y la amplificación mediada por transcripción (AMT), están en fase de desarrollo para mejorar la sensibilidad de la cuantificación del RNA del HIV. (1)

Los datos de laboratorio inespecíficos con la infección por HIV pueden incluir anemia, leucopenia (particularmente linfopenia) y trombocitopenia en cualquier combinación, hipergammaglobunemia policlonal, e hipocolesterolemia. Al inicio del curso del padecimiento es frecuente la alergia cutánea, y se vuelve universal al progresar la enfermedad. (2)

Se disponen de varios marcadores de laboratorio para proporcionar información pronóstica y guiar las decisiones de la terapéutica. El marcador de uso más amplio es la cuenta absoluta de linfocitos CD4 (+) T. Conforme disminuye la cuenta, aumenta el riesgo de infección oportunista. (2)

Hay una variación diurna sustancial (las cuentas son generalmente más bajas durante la mañana) y las cuentas se pueden deprimir por cualquier enfermedad intercurrente. Por tanto, la tendencia de las cuentas es más importante que un valor único. Debido a la variación entre laboratorios, deben practicarse recuentos seriados en el mismo laboratorio. La frecuencia de la práctica de recuentos depende del estado de salud del paciente. Los pacientes cuyas cuentas de CD4(+) T se encuentran sustancialmente por encima del umbral para el inicio de la terapéutica antiviral (500 células/ μ L), deben someterse a recuentos cada seis meses. Aquellos que tienen cuentas cercanas o por debajo a 500 células/ μ L deben practicar sus pruebas cada tres meses. Algunos estudios sugieren que el porcentaje de linfocitos CD4(+) T es un indicador más confiable de pronóstico que las cuentas absolutas, debido a que el porcentaje no depende del cálculo diferencial manual. Aunque el recuento de CD4(+) mide la disfunción inmunitaria, no proporciona una medición de qué tan activamente se replica el HIV en el cuerpo. (2)

CAPITULO II

Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

El beneficio clínico del tratamiento con antirretrovirales depende de la magnitud y la duración de la supresión de RNA plasmático del HIV. Un principio básico de la terapéutica es inhibir la réplica del virus en la forma más completa y perdurable posible, en tanto se evita al máximo la toxicidad de los fármacos. Para ello, se necesita administrar de manera simultánea múltiples productos (3) en lo que se conoce como HAART, High Active Antiretroviral Therapy o terapia antitreviral altamente activa (7,17).

Debe quedar claro que el objetivo del tratamiento es inhibir la replicación viral permitiendo el re-establecimiento y la persistencia de una respuesta inmune efectiva contra organismos patógenos (17), así como el lograr una mejoría en la calidad de vida del paciente y la reducción de la morbi-mortalidad relacionada con el SIDA (22).

Selección de la fecha para iniciar el tratamiento

La decisión de iniciar la terapéutica debe individualizarse y abarcar aspectos como la concentración de RNA de HIV-1 en plasma y el número de linfocitos CD4(+) T, así como la historia clínica del paciente (3,7)

Es probable que se plantee la necesidad del tratamiento a todos los sujetos que tengan más de 20 000 copias de RNA de HIV-1 plasmáticas/ ml (por medio de la reacción en cadena de polimerasa) y menos de 350 linfocitos CD4/mm³ (3). Sin embargo, las últimas pautas publicadas en el 2002 (como se ven en la tabla #1) indican que se dará tratamiento a todos los pacientes que:

_son sintomáticos, y tienen cualquier valor de CD4(+) T y RNA del HIV
_son asintomáticos, tienen un conteo de CD4(+) T menor a 200/mm³ y cualquier valor de RNA del HIV (7).

Las mediciones de los niveles en plasma del RNA del HIV o carga viral, deben realizarse al momento del diagnóstico y cada 3-4 meses para un paciente sin tratamiento; los niveles de CD4(+) T deben ser medidos también en el momento el diagnóstico y cada 3-6 meses (7,22).

Tabla #1. Indicaciones para iniciar la terapia antiretroviral para pacientes infectados con el HIV (7.22)

El momento óptimo para iniciar la terapia es desconocido en pacientes con la enfermedad asintomática y con conteos de CD4(+) T mayores a 200 cel/mm³.

Categoría clínica	Conteo de células CD4(+) T	RNA del HIV en plasma	Recomendaciones
Sintomático (Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida o con síntomas severos)	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratamiento
Asintomático, SIDA	Menor a 200/mm ³	Cualquier valor	Tratamiento
Asintomático	Mayor a 200/mm ³ pero menor a 350/mm ³	Cualquier valor	Debe ofrecerse tratamiento, aunque aun existe controversia.
Asintomático	Mayor a 350/mm ³	Mayor a 55 000 copias/ml *	Algunos expertos recomiendan iniciar terapia debido a que en pacientes sin tratamiento, el riesgo de sufrir SIDA en un plazo de 3 años es mayor al 30%
Asintomático	Mayor a 350/mm ³	Menor a 55 000 copias/ml *	Algunos expertos recomiendan monitorear los niveles de CD4(+) T, ya que en pacientes sin tratamiento el riesgo de sufrir SIDA en un plazo de 3 años es menor al 15%.

*Se detecta por medio de la reacción en cadena de la transcriptasa polimerasa reversa (RT-PCR) o DNAb.

En cuanto a los beneficios y riesgo de iniciar una terapia de forma temprana, en la tabla #2 se enlistan los mismos.

Tabla # 2 Riesgos y beneficios de iniciar o retrasar una terapia antiretroviral (7.22)

Terapia temprana		Terapia retardada	
Beneficios	Riesgos	Beneficios	Riesgos
*Control de la replicación viral más fácil de conseguir y de mantener	*Disminución en la calidad de vida relacionada con los medicamentos	*Evita los efectos negativos en la calidad de vida	*Posible riesgo de un deterioro irreversible del sistema inmune
*Retraso o prevención de compromiso del sistema inmune	*Mayor número de efectos adversos	*Se evitan los efectos adversos relacionados con los medicamentos	*Posible aumento en la dificultad de suprimir la replicación viral
*Menor riesgo de resistencia con una supresión viral completa	*Desarrollo más temprano de la resistencia a las drogas, si la supresión viral es sub-óptima	*Se retrasa el experimentar la resistencia a las drogas	*Posible aumento en el riesgo de la transmisión del HIV
*Posible disminución de riesgo de la transmisión de HIV	*Limitación en las futuras opciones de tratamiento antiretrovirales	*Se preserva el número máximo de drogas disponibles cuando el riesgo de HIV es alto	

Es importante recalcar que con 15 drogas antiretrovirales (aunque actualmente existen 17 principios activos y algunas combinaciones comerciales) existe la posibilidad de que se desarrollen 105 interacciones potenciales; en una de estas interacciones cualquiera de las 2 drogas puede ver aumentada o disminuida su concentración plasmática. Sin embargo, algunas interacciones pueden ser beneficiosas como por ejemplo que un medicamento aumente la biodisponibilidad o disminuya el aclaramiento del otro, lo cual permite reducir la dosis o aumentar el intervalo de dosificación, con lo cual se pueden ver simplificados los regímenes terapéuticos (15). Todos estos factores deben ser tomando en cuenta a la hora de elegir con que tratamiento iniciar.

Serie de Actualización Profesional 2003

CIMED-Centro Nacional de Información de Medicamentos, 20 años a su servicio

INIFAR-Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

Teléfonos: (506) 207 5495 – 207 3330 – 207 3313. Fax: (506) 207 5700. Email: cimeducr@farma.ucr.ac.cr

Vigilancia de la reacción al tratamiento

La respuesta a la terapéutica se vigila por mediciones periódicas de RNA de HIV-1 en plasma. Dada la variabilidad biológica inherente de las cuantificaciones, por lo general habrá que utilizar resultados de dos mediciones hechas en muestras obtenidas en días diferentes, para que sirvan como datos basales previos al tratamiento. Es esencial que el paciente entienda plenamente la importancia de cumplir con un plan que durará largo tiempo y que el incumplimiento o inobservancia será un factor que estimule la aparición de resistencia a fármacos, problema que limitará opciones futuras. Una vez comenzado el tratamiento habrá que cuantificar al término de 2 a 4 semanas los valores de RNA de HIV en plasma, para asegurar, como mínimo, una disminución de 1.0 log 10 en dicho ácido y repetir la cuantificación cada tres a cuatro meses, para asegurar que se alcanzarán y conservarán cifras no detectables de dicho ácido nucleico de HIV (3).

En caso de que los pacientes reciban tratamiento, deben medirse los niveles de RNA inmediateamente antes de iniciarlo así como cada 2-8 semanas después de empezar con la terapia antiretroviral, ya que en este período, si el paciente ha seguido al pie de la letra las indicaciones, debería registrarse un descenso considerable en la carga viral. En la mayoría de los pacientes la carga viral debería continuar disminuyendo hasta que en 16-24 semanas de tratamiento sea casi indetectable o sea, **menos de 50 copias de RNA/ml en plasma** (7).

Si después de este período de terapia los niveles de RNA son aún detectables, se puede considerar cambiar el tratamiento (7).

En síntesis el monitoreo de los pacientes en tratamiento con HAART que debe hacerse es:

- Chequeo de la carga viral y del conteo de CD4(+) T después de 4 semanas de iniciar el tratamiento
- Cada mes hasta que se alcance la carga viral deseada (usualmente es menor de 50 copias/ml)
- Cada 3-4 meses
- Se debe considerar monitoreo más frecuente si el conteo de CD4(+) T cae o si los síntomas clínicos aparecen) (17,22).

Creación de fármacos antirretrovirales

En épocas anteriores, las compañías farmacéuticas habían producido innumerables análogos nucleósidos como posibles agentes antivirales o antineoplásicos. La posibilidad de que proliferara HIV en cultivo celular permitió valorar a tales agentes inicialmente en cuanto a su actividad. Por procesos intensivos y difíciles fueron objeto de prueba miles de compuestos; los más promisorios fueron modificados para incrementar su actividad contra HIV, llevar al mínimo sus efectos tóxicos y mejorar su biodisponibilidad. (3)

Si bien existen 3 enzimas susceptibles de inhibición o bloqueo, la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteinasa; de la integrasa ha sido difícil identificar inhibidores para uso en seres humanos, por tanto hasta este momento no hay disponibles fármacos inhibidores de esta enzima (7).

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa siguen siendo los elementos básicos de la terapéutica antirretroviral, pero los primeros de ellos han tenido eficacia limitada. Retrasan temporalmente la evolución del SIDA y la muerte. La búsqueda de agentes más eficaces con mecanismos diferentes de acción dio como resultado la obtención de los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa. Sin embargo, el entusiasmo por los inhibidores de la transcriptasa inversa temporalmente se aplacó cuando se advirtió la aparición rápida de resistencia a ellos, si se proporcionaban en programas subóptimos. (3)

Junto con la obtención de los inhibidores no nucleósicos de transcriptasa inversa, las compañías farmacéuticas trataron de identificar inhibidores de la proteasa de HIV. Dilucidar la estructura tridimensional de la proteasa de HIV ha facilitado el diseño racional de fármacos basado en consideraciones estructurales. (3)

Tabla #3. Medicamentos antiretrovirales disponibles y sus patentes originales (7,8,17,29)

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI's)	Inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa	Inhibidores NO nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI's)	Inhibidores de la fusión	Inhibidores de la proteasa (PI's)
Zidovudina (AZT o ZDV)* Retrovir®	Tenofovir (Viread®)	Nevirapina Viramune®	Enfuvirtide (Fuzeon®)	Indinavir* Crixivan®
Didanosina (ddI)* Videx®		Delavirdina Rescriptor®		Ritonavir* Norvir®
Zalcitabina (ddC) Hivid®		Efavirenz* Sustiva®		Nelfinavir* Viracept®
Estavudina (d4T)* Zerit®				Saquinavir Fortovase®
Lamivudina (3TC)* Epivir®				Amprenavir Agenerase®
Abacavir Ziagen®				Lopinavir + ritonavir Kaletra®
ZDV/3TC Convivir®				Atazanavir (Reyataz®)
ZDV/3TC/Abacavir Trixivir®				

*Disponibles en la CCSS según la LOM (9)

Una vez que se identificaron las bases de la resistencia a fármacos ya no se aceptó la administración duradera de un solo medicamento. Así, la eficacia de nuevos fármacos se probó; pero en regímenes de varios de ellos, lo cual dificultó la evaluación de las contribuciones relativas de agentes individuales en los programas. (3)

Terapia Antiretroviral

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI's)

La transcriptasa inversa convierte el RNA viral en DNA proviral antes de ser incorporado al cromosoma de la célula huésped. Los agentes de esta clase actúan **desde la fase inicial y temprana de la réplica de HIV**, razón por la cual evitan la infección aguda de células sensibles, pero tienen escaso efecto después que el HIV infectó las células. Todos los fármacos de la categoría de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa son sustratos de esta enzima. Para ser activados, en primer lugar deben ser fosforilados por enzimas que están en el citoplasma de la célula huésped. Los inhibidores nucleósidos de esta categoría no poseen el grupo 3'-hidroxilo, razón por la cual su incorporación en el DNA detiene el crecimiento de la cadena. (3) Como ocupan ser activados, esta es una forma de resistencia a los mismos.

En la actualidad, en los Estados Unidos, la FDA ha aprobado seis inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. Difieren en la vía de fosforilación que utilizan y en sus efectos adversos. La categoría de fármacos mencionados incluye los de la primera generación como la zidovudina y la didanosina, y los de aprobación reciente como el abacavir, para tratar la infección por HIV. Los agentes en cuestión han asumido su importancia máxima como componentes de planes eficaces que comprenden tres o cuatro productos. (3)

Tabla #4 – Características generales de los NRTI's (4,17)

Medicamento	Dosificación	Efecto de la comida	BD oral	T ½ en suero	T ½ intracelular	Efectos adversos
Zidovudina (ZDV, AZT) (Retrovir®)	200mg tid o 300mg bid	No hay interacción con alimentos	60%	1.1 horas	3 horas	Supresión de la médula ósea, anemia o neutropenia, intolerancia GI, cefalea, insomnio, astenia, acidosis láctica con esteatosis hepática. Se reporta con una incidencia del 50% las náuseas, 62% las cefaleas, 20% anorexia, 17% vómito y malasia en un 53%.
Didanosina (ddI) (Videx®)	En pacientes con peso mayor a 60Kg, 200mg bid si son tabletas bufferadas, de lo contrario 250mg bid.	Hasta un 55% de descenso en los niveles con alimentos. Tomar 30 minutos antes o 2 horas después de las comidas	30-40%	1.6 horas	25-40 horas	Pancreatitis (1-9%), neuropatía periférica, náuseas o diarrea, acidosis láctica con esteatosis hepática. Diarrea en el 28% de los pacientes, fiebre en el 12%, náuseas en el 6%, rash en el 9% e hiperuricemia en el 2%
Zalcitabina (ddC) (Hivid®)	0.75mg tid	No hay interacción con alimentos	85%	1.2 horas	3 horas	Neuropatía periférica en el 22-35% de los pacientes, estomatitis, acidosis láctica con esteatosis hepática, pancreatitis. Úlceras orales en un 13%, rash en un 8%.

Medicamento	Dosificación	Efecto de la comida	BD oral	T ½ en suero	T ½ intracelular	Efectos adversos
Estavudina (d4T) (Zerit®)	Paciente con peso mayor a 60Kg: 40mg bid. Paciente con peso menor a 60Kg: 30mg bid	No hay interacción con alimentos	86%	1 hora	3.5 horas	Pancreatitis en el 1%; neuropatía periférica en el 15-20%, acidosis láctica con esteatosis hepática o aumento de la debilidad neuromuscular, diarrea, náuseas y vómitos, cefalea
Lamivudina (3TC) (Epivir®)	150mg bid	No hay interacción con alimentos	86%	3-6 horas	12 horas	Toxicidad mínima, es decir que es bien tolerado; acidosis láctica con esteatosis hepática; se reporta cefalea (35%), náuseas (33%), diarrea (18%), dolor abdominal (9%), insomnio (11%).
Abacavir (Ziagen®)	300mg bid	No hay interacción con alimentos, sin embargo el consumo de alcohol aumenta los niveles del tx en un 41%	83%	1.5 horas	3.3 horas	Reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser fatales. Fiebre, rash, náuseas, vómito, malasia o fatiga, y pérdida apetito. Se pueden presentar síntomas respiratorios; también acidosis láctica. Cefalea en 16% de los pacientes, letargia, artralgia, edema y parestesia.
Tenofovir* (Viread®)	300mg para pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor a 60ml/min. En pacientes con un aclaramiento menor no se recomienda esta droga.	Se aumenta la biodisponibilidad cuando se administra con alimentos	25% en ayunas 39% con alimentos ricos en grasas	17 horas	10-50 horas	Astenia, cefalea, diarrea, náuseas, vómito y flatulencia, acidosis láctica con esteatosis hepática.

* Este medicamento es considerado por otras fuentes como un inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa (17)

Las estructuras de los NRTI's semejan a los nucleótidos, como se evidencia en la figura #3

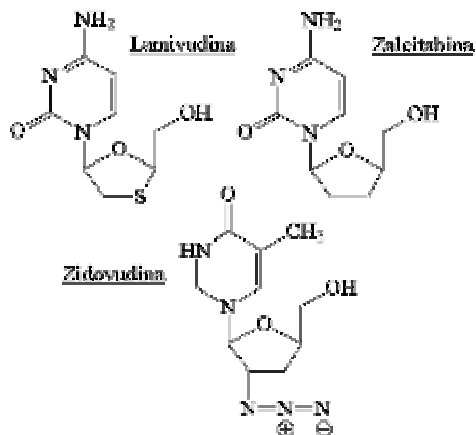


Figura #3. Estructura de algunos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa

Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI's)

Los inhibidores de esta categoría son compuestos sintéticos con diferente estructura química, que bloquean la actividad de la transcriptasa inversa al unirse a su sitio de acción e inducir así cambios constitutivos en él. Comparten no sólo un mecanismo de acción, sino algunos efectos tóxicos y perfiles de resistencia. A diferencia de los análogos nucleósidos, los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa no son fosforilados. Además, muestran actividad únicamente contra HIV-1 y no contra HIV-2. Todos los compuestos de esta clase son metabolizados por el sistema CYP450 y por ello fácilmente ocasionan interacciones medicamentosas (3). La FDA aprobó el uso de tres inhibidores no nucleósidos de esta categoría: Nevirapina, Delavirdina y Efavirenz (3) y como se aprecia en la figura #4, no guardan relación estructural con los nucleósidos.

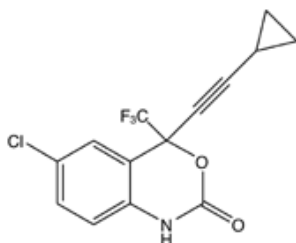


Figura #4. Estructura del efavirenz (NNRTI's)

Tabla #5 – Características generales de los NNRTI's (7,17)

Medicamento	Dosificación	Efecto de la comida	BD oral	Tiempo de vida media en suero	Efectos adversos
Nevirapina (Viramune®)	200mg/día en 14 días o 200mg bid	No hay interacción con alimentos	Mayor al 90%	25-30 horas	Rash en el 37% de los pacientes durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Hepatotoxicidad incluyendo necrosis hepática.
Delavirdina (Rescripton®)	400mg tid	No hay interacción con alimentos	85%	5.8 horas	Rash cutáneo en el 18% de los pacientes; cefaleas y aumento de las transaminasas, náuseas, diarrea, vómito. Se han reportado, aunque raramente el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme.
Efavirenz (Sustiva®)	600mg/día con el estómago vacío, preferiblemente antes de acostarse	Las comidas altas en calorías y con alto contenido en grasas aumenta concentraciones plasmáticas picos de las cápsulas en un 39% y de las tabletas en un 79%. Se debe tomar con el estómago vacío.	No se dispone de datos	40-55 horas	Rash, aumento de las transaminasas; teratogénesis reportada en monos, y falsos positivos en test de cannabinoides. En el 52% de los pacientes se presentan efectos a nivel de SNC como adormecimiento, insomnio, somnolencia; estos son peores después de la primera o segunda dosis y suelen mejorar después de 2-4 semanas de tratamiento.

Inhibidores de la proteasa

Mecanismo de acción

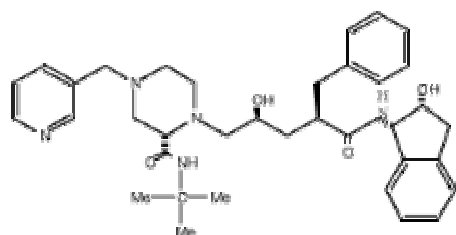
La proteasa de HIV-1 es un dímero compuesto de dos monómeros de 99 aminoácidos; cada uno contribuye con un ácido aspártico para formar el sitio de catálisis. En contraste, las proteasas de aspartilo de seres humanos (renina, gastricsina y D/E de cathepsina) contienen sólo una cadena de polipéptidos. Las diferencias estructurales comentadas permiten a los inhibidores de la proteasa de HIV mostrar una afinidad que rebasa los 1000 tantos por la proteasa de HIV, que por las proteasas de aspartilo humanas. La proteasa de HIV es esencial para la infectividad del virus y desdobra la poliproteína viral (gag-pol) en enzimas virales activas (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa), y proteínas estructurales (p17, p24, p9 y p7). El sitio preferido de separación es el lado de la terminación amino (N) de los residuos prolínicos, en particular entre la fenilalanina y la prolina. Los inhibidores de proteasa disponibles en el mercado actúan al unirse de forma reversible al sitio activo de la proteasa mencionada; esto impide que ella se separe del polipéptido precursor viral y bloquea la maduración ulterior de la partícula viral. Las células incubadas en presencia de inhibidores de proteasa de HIV producen partículas inmaduras y no infectantes. (3)

Como ocurre con todos los antirretrovirales, la réplica viral en presencia de inhibidores de proteasa de HIV, culmina en la aparición de partículas farmacorresistentes. Las concentraciones subóptimas del inhibidor de proteasa predisponen a la resistencia estructural y funcional del virus. Cada fármaco origina mutaciones diferentes en el gen de proteasa, pero la resistencia a un inhibidor de proteasa de HIV suele anticipar respuestas clínicas menos adecuadas a otros inhibidores que más tarde se utilicen, cualquiera que sean los resultados de los estudios y pruebas de resistencia. (3)

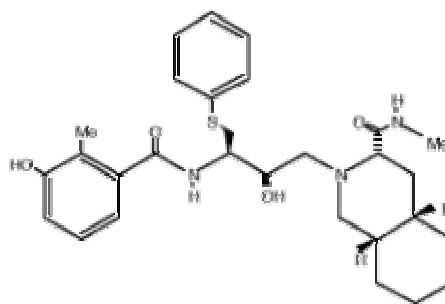
La resistencia a los inhibidores de proteasa se da en general por la acumulación gradual de mutaciones en el gen enzimático. Se cree que las primeras mutaciones originan resistencia de poca intensidad que permite al virus la réplica ineficaz, en presencia del fármaco. Las mutaciones adicionales pueden tener carácter compensatorio, restaurar una réplica más eficaz y conferir resistencia más intensa. Las mutaciones que culminan en resistencia también alteran los sitios de separación en gag-pol. (3)

Casi todos los medicamentos aprobados dentro de esta categoría son inhibidores potentes de la réplica de HIV-1; la administración de cada fármaco solo, disminuye las concentraciones plasmáticas de RNA de HIV-1 100 a 1000 veces en términos de cuatro a 12 semanas. Cuando se ha proporcionado cualquier inhibidor potente de proteasa con dos análogos de nucleósidos durante investigaciones en seres humanos, se observó que 60 a 95% de individuos que no habían recibido antirretrovirales tuvo cifras plasmáticas de RNA de HIV, por debajo de los límites de detección. (3)

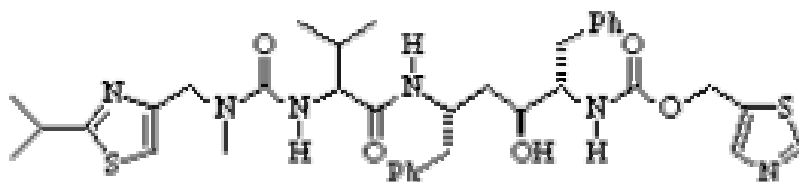
Figura #5. Estructuras de algunos de los inhibidores de la proteasa (PI's)



Indinavir



Nelfinavir



Ritonavir

Tabla #6– Características generales de los PI's (7,17)

Medicamento	Dosificación	Efecto de la comida	BD oral	Tiempo de vida media en suero	Efectos adversos y almacenamiento
Indinavir (Crixivan®)	800 mg tid; se debe separar de la dosis de didanosina por al menos 1 hora	Con alimentos, los niveles disminuyen hasta en 77%, por eso debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de las mismas. Está recomendado tomar el medicamento con alguna leche o con una comida baja en grasas.	65%	1.5-2 horas	Nefrolitiasis (que se puede prevenir con un alto consumo de agua), intolerancia gastrointestinal, náuseas, aumento de la bilirrubinemia indirecta, aumento de las transaminasas, cefalea, astenia, visión borrosa, adormecimiento, rash, sabor metálico, trombocitopenia, alopecia, hiperglicemia, anemia hemolítica, redistribución de las grasas y anomalías lipídicas; y en pacientes con hemofilia, se puede ver aumentados los episodios de sangrados. El medicamento puede conservarse a temperatura ambiente
Ritonavir (Norvin®)	600mg bid. Se debe separar la dosis con la didanosina por al menos 2 horas.	Los niveles aumentan en un 15% con los alimentos, por lo que se puede tomar con los mismos, de hecho, esto mejora la tolerabilidad.	No se reporta	3-5 horas	Intolerancia gastrointestinal, náuseas, vómito, diarrea, parestesias, hepatitis, pancreatitis, astenia, cambios en el gusto, aumento de los triglicéridos de más del 200%, elevación de la creatina fosfoquinasa y del ácido úrico, hiperglicemia, re-distribución de las grasas y anomalías lipídicas; en pacientes con hemofilia se pueden ver aumentados los episodios de sangrados. Las cápsulas del medicamento deben refrigerarse; pueden estar sin refrigeración hasta por 30 días. La solución no debe refrigerarse

Medicamento	Dosificación	Efecto de la comida	BD oral	Tiempo de vida media en suero	Efectos adversos y almacenamiento
Nelfinavir (Viracept®)	750 mg tid o 1250mg bid.	Con alimentos los niveles pueden subir hasta 2-3 veces. El medicamento se puede tomar con comidas o con meriendas.	20-80%	3.5-5 horas	Diarrea, hiperglicemia, re-distribución de las grasas y anormalidades lipídicas; en pacientes con hemofilia se pueden ver aumentados los episodios de sangrados. También se puede dar un aumento en las transaminasas. El medicamento que puede mantenerse a temperatura ambiente.
Saquinavir (Invirase®)	400 mg bid con el ritonavir. De lo contrario, el saquinavir no está indicado	No se reportan efectos de los alimentos	4% con las cap de gelatina dura	1-2 horas	Intolerancia gastrointestinal, náuseas, diarrea, cefalea, aumento de las transaminasas, hiperglicemia, re-distribución de las grasas y anormalidades lipídicas; en pacientes con hemofilia se pueden ver aumentados los episodios de sangrados. Medicamento que puede mantenerse a temperatura ambiente.
Saquinavir (Fortovase®)	1200mg tid	Con alimentos los niveles aumentan hasta 6 veces; se puede administrar con grandes comidas	No se tiene datos de las cap de gelatina blanda	1-2 horas	Intolerancia gastrointestinal, náuseas, diarrea, dolor abdominal y dispepsia, cefalea, aumento de las transaminasas, hiperglicemia, re-distribución de las grasas y anormalidades lipídicas; en pacientes con hemofilia se pueden ver aumentados los episodios de sangrados. El medicamento se puede guardar en refrigeración o se puede mantener a temperatura ambiente hasta por 3 meses.
Amprenavir (Agenerase®)	Paciente con peso mayor a 50Kg: 1200mg bid (cap) o 1400mg bid (solución oral). Paciente con peso menor a 50Kg: con las cap, 20mg/Kg bid hasta un máximo de 2400mg/día. Con la sln oral, 1.5ml/Kg bid para un máximo de 2800mg/día	Comidas altas en grasas disminuyen la curva de niveles sanguíneos en un 21%; el medicamento se puede consumir con o sin alimentos, pero deben evitarse alimentos ricos en grasas.	No hay datos en humanos.	7.1-10.6 horas	Intolerancia gastrointestinal, náuseas, vómito, diarrea, rash, parestesias orales, aumento de las transaminasas, hiperglicemia, re-distribución de las grasas y anormalidades lipídicas; en pacientes con hemofilia se pueden ver aumentados los episodios de sangrados. La sln oral está contraindicada por sus excipientes en menores de 4 años, mujeres embarazadas, pacientes con falla renal o hepática o en tratamiento con metronidazol o disulfiram.

Absorción, distribución y eliminación

En casi todos los inhibidores de proteasa de HIV es muy pequeña la biodisponibilidad sistémica. El metabolismo aparece de manera predominante en el hígado, pero el metabolismo por parte de las células del epitelio intestinal puede disminuir la biodisponibilidad. (3)

Por los riñones es poca la cantidad del fármaco que se excreta sin modificaciones, razón por la cual no suelen ser necesarios los ajustes de dosis en casos de disfunción de dichos órganos. (3)

Efectos adversos

Los efectos tóxicos de inhibidores de proteasa incluyen náusea, vómito, diarrea y parestesias. Los agentes en cuestión también pueden originar intolerancia a la glucosa, diabetes, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. La administración duradera de los inhibidores se ha acompañado de redistribución de la grasa, en particular acumulación de tejido adiposo en el abdomen (central), en algunos pacientes, ello incluye una mayor cantidad de grasa en vísceras y aumento de la circunferencia abdominal, un mayor cojincillo graso en la base del cuello (giba de bisonte), agrandamiento de senos, lipomas subcutáneos, o todos estos signos en conjunto. (3)

Precauciones e interacciones

Todos los inhibidores de proteasa de HIV son a la vez sustratos e inhibidores de las isoformas de CYP, razón por la cual son frecuentes las interacciones medicamentosas. El orden jerárquico de potencia de inhibición de CYP3A4 sería ritonavir » (indinavir, amprenavir, nelfinavir) » saquinavir. Algunas interacciones metabólicas entre los inhibidores de proteasa pueden ser beneficiosas, como el uso del ritonavir para mejorar AUC, vida media, y concentraciones mínimas de saquinavir, indinavir, amprenavir o lopinavir. La administración concomitante de inductores de CYP3A4 como rifampicina, puede hacer que surjan concentraciones subterapéuticas de los inhibidores de proteasa en plasma. (3)

Elección de tratamiento

Como se aprecia en las páginas anteriores, las opciones dentro de la HAART son muchas sin embargo, el darlas en forma de monoterapia no suele ser efectivo, por tanto se asocian en combinaciones de 2 o 3 fármacos con tal de conseguir la respuesta deseada.

Tabla # 7 – Agentes antiretrovirales recomendados para el tratamiento de HIV (7,17)

Esta tabla es una guía para utilizar los tratamientos disponibles. Se escoge una droga de la columna A y otra de la columna B. Los medicamentos aparecen por orden alfabético, no por orden de prioridad

Tratamiento preferido		Tratamiento alternativo	
Columna A (PI, 2PI's o NNRTI)	Columna B (2 NRTI's)	Columna A (NRTI, PI, 2PI's, NNRTI)	Columna B (2 NRTI's)
*Efavirenz *Indinavir + ritonavir *Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) *Nelfinavir *Ritonavir + saquinavir	*Didanosina + lamivudina *Estavudina + didanosina *Estavudina + lamivudina *Zidovudina + didanosina *Zidovudina + lamivudina	*Abacavir *Amprenavir + ritonavir *Delavirdina *Nelfinavir + (saquinavir) *Nevirapina *Ritonavir *Saquinavir	*Didanosina + lamivudina *Estavudina + didanosina *Estavudina+ lamivudina *Zidovudina + didanosina *Zidovudina + lamivudina

Algunos ejemplos de regimenes de tratamientos iniciales usados en el 2002 son los siguientes:

- Efavirenz 600mg + didanosida 400mg + lamivudina 300mg (todos administrados vía oral 1 vez al día)
- Lopinavir/ritonavir 400mg/100mg (Kaletra®) + zidovudina/lamivudina 300mg/100mg (Combivir®) (todos vía oral dos veces al día)
- Nelfinavir 1250mg vía oral dos veces al día + (Convivir® 1 tableta dos veces al día O estavudina 40mg vía oral + didanosina 400mg por día) (17).

Las últimas guías de tratamiento del HIV de julio del 2003 presentan los siguientes esquemas:

Basados en NNRTI's

- Preferido: Efavirenz + lamivudina + (zidovudina o tenofovir o estavudina) EXCEPTO en mujeres embarazadas (20,22)
- Alternativos:
 - _ efavirenz + lamivudina + didanosina EXCEPTO en mujeres embarazadas
 - _ nevirapina + lamivudina + (zidovudina o estavudina o didanosina) (20,22)

Basados en PI's

- Preferido: Kaletra® (lopinavir + ritonavir) + lamivudina + (zidovudina o estavudina) (20,22)
- Alternativos:
 - _ amprenavir + ritonavir + lamivudina + (zidovudina o estavudina)
 - _ indinavir + lamivudina + (zidovudina o estavudina)
 - _ indinavir + ritonavir + lamivudina + (zidovudina o estavudina)
 - _ nelfinavir + lamivudina + (zidovudina o estavudina)
 - _ saquinavir + ritonavir + lamivudina + (zidovudina o estavudina) (20,22)

Régimen triple NRTI (como una alternativa a los basados en PI's o NNRTI's)

- Abacavir + lamivudina + zidovudina
- Abacavir + lamivudina + estavudina (20,22).

Eventos clinicos adversos asociados a los antiretrovirales

• Acidosis láctica y esteatosis hepática

Durante el tratamiento con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI's) se pueden presentar casos de hiperlactatemia crónica compensada. Aunque los casos de acidosis láctica descompensada severa con hepatomegalia y esteatosis, son raros, este síndrome se asocia con una alta tasa de mortalidad. Algunos factores de riesgo para presentar este cuadro son la obesidad, sexo femenino y un uso prolongado de NRTI's (4).

Los signos y síntomas clínicos iniciales de los pacientes con acidosis láctica incluye síntomas gastrointestinales no específicos, sin una elevación sustancial de las enzimas hepáticas. También se puede presentar distensión abdominal, náuseas, dolores abdominales, vómito, debilidad generalizada, diarrea, anorexia, disnea, debilidad neuromuscular, mialgias, parestesias, pérdida de peso y hepatomegalia ; también se pueden dar cambios en los exámenes de laboratorio como un aumento de las aminotransferasas, la creatina fosfoquinasa, la deshidrogenasa láctica, la lipasa y la amilasa (4)

Para ciertos pacientes los efectos adversos se resuelven al discontinuar el tratamiento con NRTI's. Si el tratamiento con NRTI's se continua, en algunos pacientes se puede presentar la acidosis láctica en forma severa manifestado por taquipnea y disnea; se puede dar fallo respiratorio y se puede necesitar ventilación mecánica (4).

Además de discontinuar el tratamiento antiretroviral se pueden dar medidas estratégicas como infusiones de bicarbonato y hemodiálisis; algunos médicos administran tiamina y riboflavina (4).

- *Hepatotoxicidad*

La hepatotoxicidad, definida como un aumento de las transaminasas séricas en el orden de 3-5 veces, con o sin hepatitis clínica, se ha reportado entre los pacientes con la terapia antiretroviral. Todos los NNRTI's (inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa) y los PI (inhibidores de proteasa) han sido asociados con elevación de las transaminasas séricas (4).

Dentro de los NNRTI's, la nevirapina tiene un alto potencial para causar hepatitis clínica. Se han reportado en general casos de necrosis hepática; los pacientes pueden experimentar síntomas pseudogripales y gastrointestinales no específicos con o sin anomalías en las enzimas hepáticas. El síndrome puede rápidamente progresar a hepatomegalia, ictericia y falla hepática en pocos días (4).

- *Hiperglicemia*

Se han reportado casos de hiperglicemia, el inicio de diabetes mellitus, cetoacidosis diabética y exacerbación de la diabetes mellitus pre-existente en pacientes con terapia antiretroviral. Estos desórdenes metabólicos suelen estar asociados fuertemente con el uso de los inhibidores de la proteasa, aunque también se pueden presentar con otros de los medicamento (4).

Se cree que la hiperglicemia es el resultado de una resistencia a la insulina periférica y hepática, por deficiencia relativa de insulina o cambios en la habilidad por parte del hígado de extraer insulina y por una exposición larga a medicamentos antiretrovirales. Los pacientes deben ser notificados de los signos de hiperglicemia (por ejemplo polidipsia, polifagia y poliuria) y es necesario que mantengan un peso adecuado.

- *Maldistribución de la grasa*

Se han reportado casos de acumulación de grasa en pacientes con monoterapia con NRTI's (inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa). Es referido como lipodistrofia y ocurre en combinación con anomalías metabólicas incluyendo resistencia a la insulina e hiperlipidemia. La acumulación de grasa se ve en el abdomen, en el área dorsocervical y en hombres y mujeres en los pechos. No existe una terapia efectiva para la acumulación de grasa de grasa o lipoatrofia (4).

- *Hiperlipidemia*

Se han reportado casos de caquexia, reducción del colesterol total y elevación de los triglicéridos. La terapia antiretroviral ha sido asociada con la elevación del colesterol sérico total y las LDL, así como con aumento de los triglicérido pospandrial. Las dislipidemias ocurren primariamente con los inhibidores de la proteasa (PI's) (4).

Aunque los datos están inconclusos, las elevaciones en los lípidos podrían estar asociadas con una aterosclerosis acelerada y complicaciones cardiovasculares entre los pacientes con HIV. No existe a la fecha ninguna guía para el manejo de los problemas de lípidos específicos para los pacientes con HIV (+) y con terapia antiretroviral, sin embargo, son elementos críticos dietas bajas en grasa, ejercicio regular, control de la presión arterial y cesación del fumado. La hipercolesterolemia puede responder a estatinas, sin embargo, es necesario tener en cuenta las interacciones medicamentosas que se pueden presentar con los PI's. La monoterapia con fibratos es menos efectiva, pero puede ser añadida a un régimen con estatinas; sin embargo debe hacerse un monitoreo especial por el aumento en el riesgo de padecer de rhabdomiolisis y hepatotoxicidad. Los aumentos aislados de triglicéridos pueden responder mejor a las dietas bajas en grasas, a los fibratos o a las estatinas (4).

- *Aumento de los episodios de sangrados en pacientes con hemofilia*

En pacientes con hemofilia A y B y en tratamiento con inhibidores de la proteasa se ha observado un aumento en los episodios de sangrado espontáneo. Los casos severos han involucrado sangrados intracraneales y gastrointestinales. Los casos se han reportado en promedio después de 22 días de haber iniciado la terapia con PI's (4).

- *Osteonecrosis, osteopenia y osteoporosis*

Se han reportado casos de disminución en la densidad ósea como complicaciones metabólicas del SIDA que podrían estar relacionadas a la terapia antiretroviral. Algunos estudios han reportado en pacientes son lipodistrofia y en terapia con inhibidores de la proteasa, casos de osteopenia (28%) y osteoporosis (9%) (4).

Con base en la experiencia en el tratamiento de la osteoporosis, parece razonable el recomendar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D junto con el ejercicio. Cuando las fracturas ocurren o se ha documentado la osteoporosis, es necesario tener terapias más agresivas como los bifosfonatos, el raloxifeno o la calcitonina; la terapia de reemplazo hormonal, incluyendo a los estrógenos, deben ser consideradas en mujeres postmenopáusicas con terapia antiretroviral (4).

- *Rash cutáneo*

El rash cutáneo es una de las reacciones que con mayor frecuencia ocurre en los pacientes que toman la terapia antiretroviral. La mayoría de los casos son de leve a mediana intensidad y generalmente se presentan durante la primera semana de tratamiento. Algunos médicos recomiendan para el alivio sintomático el uso de antihistamínicos sin interrumpir el tratamiento; otros cuestionan esa posición (4).

Entre los NNRTI's el rash cutáneo ocurre con frecuencia, sin embargo es de mayor severidad con la nevirapina. Se ha demostrado que el iniciar junto la nevirapina terapia con corticosteroides y antihistamínicos para prevenir la aparición del rash, NO es efectivo (4).

Entre los NRTI's el rash se presenta con mayor frecuencia con el abacavir. En el caso de los PI's esto ocurre más con el amprenavir (4).

Precauciones con los antiretrovirales

Los medicamentos antiretrovirales son ampliamente conocidos por las interacciones que tienen con muchas otras drogas, por ese motivo siempre es necesario indicarle al paciente la necesidad de consultar antes de tomar cualquier otro medicamento.

En el caso de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa se reportan las siguientes interacciones:

- Abacavir: El etanol puede aumentar el riesgo de toxicidad. El abacavir aumenta los niveles sanguíneos del amprenavir y puede disminuir los niveles séricos de metadona (8).
- Didanosina: La administración concomitante con otras drogas puede tener un riesgo potencial de causar neuropatía periférica o pancreatitis. El alopurinol puede aumentar las concentraciones de didanosina. El uso concomitante con antiácidos puede potenciar la toxicidad del aluminio y magnesio contenido en ellos. El ganciclovir aumenta las concentraciones de didanosina. La hidroxicina puede precipitar la pancreatitis por la que no se recomienda su uso concomitante. La didanosina puede disminuir la absorción de quinolonas, tetraciclinas y disminuir los niveles de Indinavir. Las drogas cuya absorción dependan de la acidez del estómago, tales como ketoconazol, itraconazol, y dapsona deben ser administrados dos horas antes de las formulaciones buffereadas de didanosina (8).
- Estavudina: El uso de drogas asociadas con neuropatía periférica tales como cloranfenicol, cisplatino, dapsona, etionamida, oro, hidralazina, yodoquinol, ribaverina y vincristina aumentan el riesgo de sufrir neuropatía periférica. La didanosina y la hidroxiurea aumentan el riesgo de sufrir neuropatía, pancreatitis y acidosis láctica, así como hepatomegalia. No debe combinarse con zidovudina (8)
- Lamiduvina: La concentración de zidovudina es aumentada significativamente con la lamiduvina. El trimetoprim con sulfametoxazol incrementan los niveles sanguíneos de la lamiduvina. La zalcitabina y la lamiduvina pueden inhibir la fosforilación intracelular uno del otro (8).

- Zalcitabina: La anfotericina, el foscarnet y los aminoglicosidos pueden potenciar el riesgo de desarrollar neuropatía periférica y otras toxicidades asociadas con zalcitabina por interferencia con la eliminación renal de esta. Otras drogas asociadas con la neuropatía periférica incluyen el cloranfenicol, cisplatino, dapsona, disulfirán, etionamida, oro, hidralazina, yodoquinol, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoína, ribaverina y vincristina (8).
- Zidovudina: Se ve incrementado el efecto o la toxicidad cuando se administran con zidovudina las drogas nefrotóxicas (Anfotericina B); citotóxicas (flucitocina, vincristina, doxorubicina e interferón); acetaminofén, ganciclovir, pentamidina y dapsona. La claritromicina y el ácido valproico pueden aumentar los niveles sanguíneos de zidovudina. (8)

Para los inhibidores NO nucleósidos de la transcriptasa inversa, se reportan:

- Nevirapina:

- La cimetidina, itraconazol, ketoconazol, y algunos antibióticos macrólidos pueden aumentar su concentración en plasma.
- La toxicidad es aumentada cuando se suministra concomitantemente con inhibidores de proteasa o contraceptivos orales
- La administración de prednisona en los primeros 14 días de la terapia está asociada con un aumento en la incidencia de rash.
- La rifampicina y rifabutina pueden disminuir las concentraciones de nevirapina debido a la inducción de CYP3A, además la nevirapina puede disminuir las concentraciones de inhibidores de proteasa (indinavir, saquinavir) por lo que estos no deben suministrarse concomitantemente o sus dosis deber ser ajustadas
- Puede disminuir la efectividad de los contraceptivos orales por lo que se recomienda otros métodos para el control de la natalidad
- Disminuye el efecto del ketoconazol y la metadona (8).

- Delavirdina:

- Las concentraciones de delavirdina pueden ser incrementadas por la claritromicina, el ketoconazol, y la fluoxetina.
- La delavirdina aumenta las concentraciones de amiodarona, anfetaminas, amprenavir, astemizol, bloqueadores de los canales de calcio, cisapride, claritromicina, dapzona, dexametasona, alcaloides del ergota, flecainida, inhibidores de la HMG Co-A reductasa, indinavir, metadona, midazolam, propafenona, quinidina, rifabutina, saquinavir, sildenafil, terfenadina, triazolam y warfarina.
- Sus concentraciones en plasma disminuyen con la carbamacepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, didanosina, y saquinavir.
- Su absorción se ve disminuida con los antiácidos, antagonistas de receptores H₂, inhibidores de la bomba de protones y la didanosina.

- Efavirenz:

- La coadministración con medicamentos que son metabolizados por las enzimas CYP2C3 y CYP3A314 pueden aumentar los efectos relacionados con la concentración.

- La AUC del nelfinavir, ritonavir y efavirenz se aumentan cuando se administran concomitantemente.

- El fenobarbital, rifampicina y rifabutina pueden disminuir las concentraciones de efavirenz (8).

Con los inhibidores de proteasa

- Amprenavir: Las concentraciones y efectos de muchas benzodiazepinas pueden ser aumentadas, así como las de amiodarona, lidocaína, quinidina y otros agentes antiarrítmicos. La rifampicina, fenobarbital y fenitoína disminuyen las concentraciones de amprenavir. La administración de didanosina debe ser separada del amprenavir por una hora. Las concentraciones de estrógenos se ven disminuidas. La dexametasona disminuye el efecto del amprenavir. El efavirenz y la nevirapina pueden disminuir las concentraciones séricas de amprenavir (8).

- Ritonavir: Las concentraciones séricas y los efectos de muchas benzodiazepinas pueden ser aumentadas, lo mismo ocurre con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Las concentraciones séricas y metabolitos de rifabutina y sildenafil pueden ser aumentadas, así como las de saquinavir y amprenavir. El uso de rifampicina, rifabutina, dexametasona y muchos anticonvulsivos puede disminuir las concentraciones séricas de ritonavir. Este a su vez puede disminuir las concentraciones de anticonceptivos así como de didanosina y zidovudina (8)

- Indinavir: Los niveles de indinavir son aumentados por: delavirdina, itraconazol, ketoconazol, nelfinavir y ritonavir. El uso con lovastatina y sinvastatina aumentan el riesgo de miopatía o rabdomiolisis. Las benzodiazepinas pueden prolongar la recesión y depresión respiratoria las concentraciones de amprenavir y rifabutina son aumentadas durante el uso concomitante con indinavir. El uso concomitante con efavirenz, rifampicina y rifabutina pueden disminuir la efectividad de indinavir.

- Saquinavir: La rifampicina disminuye los niveles de saquinavir, el fenobarbital, fenitoína, dexametasona y carbamacepina pueden inducir su metabolismo. El ketoconazol aumenta los niveles plasmáticos de saquinavir. La delavirdina aumenta la concentración, así como lo hace también el ritonavir.

- Nelfinavir: El nelfinavir inhibe el metabolismo de cisapride, terfenadina, astemizol, amiodarona, quinidina, lovastatina y sinvastatina. Las concentraciones de atorvastatina y cerivastatina pueden ser aumentadas por nelfinavir. No administrar con alcaloides de la ergota. Los niveles de rifabutina son aumentados. El ritonavir e indinavir aumentan las concentraciones del nelfinavir. Los anticonvulsivos disminuyen las concentraciones del nelfinavir. (1)

Tabla # 8. Drogas que no deben ser utilizadas con los inhibidores de la proteasa (PI's) ni con los Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (NNRTI's) (7)

Categoría droga	Bloqu. canales calcio	Terapia cardíaca	Agentes para dislipidemias	Anti-TB	Anti-H ₁	TGI	Psicotrópicos	Alcaloides ergota	Plantas medicinales
PI's									
Indinavir	--	--	Simvastatina Lovastatina	Rifampicina	Astemizol y Terfenadina	Cisaprida	Midazolam Triazolam	Dihidroergotamina Ergotamina	Hierba de San Juan
Ritonavir	Bepiridil	Amiodarona Flecainida Quinidina Propafenona	Simvastatina Lovastatina		Astemizol y Terfenadina	Cisaprida	Midazolam Triazolam	Dihidroergotamina Ergotamina	Hierba de San Juan
Saquinavir	--	--	Simvastatina Lovastatina	Rifampicina	Astemizol y Terfenadina	Cisaprida	Midazolam Triazolam	Dihidroergotamina Ergotamina	Hierba de San Juan
Nelfinavir	--	--	Simvastatina Lovastatina	Rifampicina	Astemizol y Terfenadina	Cisaprida	Midazolam Triazolam	Dihidroergotamina Ergotamina	Hierba de San Juan
Amprenavir	Bepiridil	--	Simvastatina Lovastatina	Rifampicina	Astemizol y Terfenadina	Cisaprida	Midazolam Triazolam	Dihidroergotamina Ergotamina	Hierba de San Juan
Lopinavir + Ritonavir (Kaletra®)	--	Flecainida Propafenona	Simvastatina Lovastatina	Rifampicina	Astemizol y Terfenadina	Cisaprida	Midazolam Triazolam	Dihidroergotamina Ergotamina	Hierba de San Juan
NNRTI's									
Neviparina	--	--	--	Datos insuficientes	--	--	--	--	--
Delavirdina	--	--	Simvastatina Lovastatina	Rifampicina y rifabutina	Astemizol y Terfenadina	Cisaprida Inhibidores bomba protones	Midazolam Triazolam	Dihidroergotamina Ergotamina	--
Efavirenz	--	--	--	--	Astemizol y Terfenadina	Cisaprida	Midazolam Triazolam	Dihidroergotamina Ergotamina	--

Dentro de las precauciones que deberían en teoría aparecer en el rotulado o etiquetas de los productos, según las Guías para el uso de los antiretrovirales del 2002-2003, están las siguientes:

Tabla #9. Precauciones que deberían aparecer en el etiquetado de los medicamentos antiretrovirales (7)

Droga	Información o precauciones
Abacavir	- Reacciones de hipersensibilidad reportadas *Signos y síntomas dentro de ellos la fiebre, rash cutáneo, fatiga, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal) y a nivel respiratorio (faringitis, disnea o tos) *Debe suspenderse el medicamento si se reportan reacciones de hipersensibilidad *El medicamento no debe reiniciarse, ya que si se hace, se podrían presentar síntomas más severos, entre ellos hipotensión y muerte - Se puede dar acidosis láctica, hepatomegalia severa ya sea solo o en combinación con otros medicamentos antiretrovirales.
Amprenavir en solución oral (Agenerase®)	- Por su contenido de propilenglicol, la solución está contraindicada en pacientes menores de 4 años; mujeres embarazadas, pacientes con falla renal y/o hepática, pacientes en tratamiento con disulfiram y/o metronidazol. - Esta presentación debe usarse únicamente cuando las cápsulas del medicamento o cualquier otro IP no puede ser usado.
Delavirdina (Rescriptor®)	No hay ninguna información especial que agregar a la etiqueta
Didanosina (Videx®)	- Se han presentado casos de pancreatitis fatales y no fatales, ya sea como monoterapia o en combinación con otros antiretrovirales *Debe suspender el medicamento si se sospecha o se confirma pancreatitis - Se ha reportado acidosis láctica entre mujeres embarazadas que reciben la combinación de la didanosina y la estavudina con otras combinaciones antiretrovirales. *La combinación de didanosina y estavudina debe usarse en el embarazo solo cuando el beneficio potencial es mucho mayor al riesgo. - Se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de NRTI solos o en combinación
Efavirenz (Sustiva®)	No hay ninguna información especial que agregar a la etiqueta
Indinavir (Crixivan®)	No hay ninguna información especial que agregar a la etiqueta
Lamivudina (Epivir®)	Se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de NRTI solos o en combinación
Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)	No hay ninguna información especial que agregar a la etiqueta
Nelfinavir (Viracept®)	No hay ninguna información especial que agregar a la etiqueta
Nevirapina (Viramune®)	- Hepatotoxicidad severa incluyendo hepatitis colestásica y fulminante, necrosis y falla hepática; si ocurren signos o síntomas de problemas hepáticos, deben hacerse exámenes. - Reacciones fatales y/o severas a nivel de piel, como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica y reacciones son rash y disfunción de órganos. - Los pacientes deben monitorizarse durante las primeras 12 semanas de terapia para detectar posibles reacciones tóxicas en piel o hígado - No debe re-iniciarse el tratamiento después de daños hepáticos o reacciones de hipersensibilidad
Ritonavir (Norvir®)	La coadministración del ritonavir con algunos medicamentos puede resultar en reacciones serias, por el efecto del ritonavir en el metabolismo de ciertos fármacos
Saquinavir	No hay ninguna información especial que agregar a la etiqueta
Estavudina (Zerit®)	- Casos de acidosis láctica con hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso solo o en combinación con NRTI's. - Se han reportado casos de acidosis láctica fatal en mujeres embarazadas que han utilizado la combinación de la estavudina y la didanosina con otras combinaciones de antiretrovirales *La combinación de didanosina y estavudina debe usarse en el embarazo solo cuando el beneficio potencial es mucho mayor al riesgo. - Se han reportado casos de pancreatitis fatales y no fatales al utilizar la estavudina como parte de un régimen con didanosina con o sin la hidroxyurea.
Tenofovir (Viread®)	Casos de acidosis láctica con hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso solo o en combinación con NRTI's

Droga	Información o precauciones
Zalcitabina (Hivid®)	• Puede causar neuropatías periféricas severas, por tanto debe usarse con precaución en pacientes con condiciones de neuropatías previas. • En casos raros, la zalcitabina puede causar pancreatitis; hasta que este padecimiento remita, el tratamiento debe suspenderse. • Se han reportado casos de falla hepática y muerte dentro pacientes con hepatitis B. • Casos de acidosis láctica con hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso solo o en combinación con NRTI's
Zidovudina (Retrovir®)	• La zidovudina puede verse asociada con toxicidad hematológica, incluyendo granulocitopenia y anemia severa, sobre todo en pacientes con HIV severa • Terapias prolongas han sido asociadas con miopatía sintomática • Casos de acidosis láctica con hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso solo o en combinación con NRTI's

Resistencia a fármacos

La transcriptasa inversa de HIV es muy "falible" y propensa a cambios. A semejanza de todas las polimerasas que utilizan RNA como plantilla, no posee la actividad de 3' exonucleasa necesaria para corregir errores de transcripción.

El control terapéutico incompleto de la réplica, inevitablemente conlleva un proceso de selección en que surgen mutantes farmacorresistentes. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa son antirretrovirales muy eficaces, pero una sola mutación del codón 103 de la transcriptasa inversa confiere un alto grado de resistencia. Estos inhibidores no nucleósidos pueden lograr el control duradero de HIV en programas con múltiples fármacos. Dado que solamente el HIV en fase de réplica acumula mutaciones, la supresión completa de la réplica revertirá la reducción de linfocitos CD4(+) T y evitará la resistencia. (3)

La respuesta viral puede mejorar si se utilizan los resultados de algún método que valore la resistencia de HIV, para así orientar en la prescripción. Sin embargo, la valoración de la resistencia es tan sólo uno de los factores por considerar en las decisiones terapéuticas. Tienen importancia casi igual los programas utilizados de tratamiento, las reacciones del RNA plasmáticas del HIV con cada plan, cuadros patológicos coexistentes, observancia prevista de planes complejos y preferencias del paciente. El virus en el plasma es sustituido por cepas sensibles si no persiste la presión de selectividad hacia fármacos, pero las cepas resistentes pueden permanecer en los tejidos por tiempo indefinido. Por tal razón, la valoración de resistencia puede indicar sensibilidad de forma falsa, si el paciente dejó de recibir un medicamento que permitió la aparición de virus resistentes. Además, las técnicas de valoración de resistencia disponibles no detectan de manera certera pequeñas subpoblaciones resistentes. Está en fase de estudio en seres humanos la utilidad de los métodos de valoración de la resistencia de HIV. (3)

CAPITULO III

Uso de los medicamentos antiretrovirales en condiciones especiales

Interrupcion o cambio de la terapia antiretroviral

Interrupción de la terapia

Si la decisión de interrumpir una terapia es tomada, el paciente debe de ser monitoreado, incluyendo evaluaciones periódicas clínicas y valores de laboratorio; inclusive se puede iniciar terapia profiláctica contra las infecciones oportunistas, según el conteo de CD4(+) T (4).

Cambio de terapia

Así como para iniciar una terapia deben de ser considerados muchos factores, igual lo es para cambiar los regímenes, entre ellos:

- Historia clínica y examen físico
- Conteo de niveles de RNA viral en al menos 2 ocasiones distintas
- Conteo absoluto de linfocitos CD4(+) T y sus variaciones
- Grado de adherencia a la terapia
- Opciones de tratamiento disponibles
- Patrones de potenciales resistencias a los medicamentos
- Entendimiento del paciente de las consecuencias de su nuevo tratamiento (4).

Los tratamientos pueden fallar por múltiples razones, incluyendo entre otras la resistencia viral inicial a más de 1 agente; cambios en el metabolismo y la absorción de la droga, cambios en la farmacocinética por múltiples tratamientos que pueden alterar los valores en sangre del antiretroviral y una inadecuada adherencia del paciente al tratamiento (4).

Si se presenta toxicidad con una droga, puede sustituirse por otra de la misma clase. Se establece que existen 3 grupos de pacientes que se deben considerar para realizar el cambio de terapia:

- Pacientes que han recibido una terapia antiretroviral incompleta, por ejemplo con 1 o 2 medicamentos, ya sea que tengan su carga viral detectable o no.
- Personas que han recibido una terapia combinada potente y cuya viremia si bien fue inicialmente suprimida hasta ser casi indetectable, luego se volvió nuevamente detectable.
- Personas que han recibido una terapia combinada potente y cuya viremia nunca se vio suprimida hasta ser indetectable (4).

Algunas de las consideraciones, además de las anteriores, a tomar en cuenta para hacer el cambio de terapia, son las siguientes:

- La terapia falló al suprimir los niveles de RNA del HIV a indetectables en un período de 4-6 meses, sin embargo debe tomarse en cuenta el grado de descenso inicial y el patrón de descenso.
- El virus en plasma es repetidamente detectado después de una supresión inicial de niveles indetectables; lo cual indica resistencia.
- Pacientes que han recibido 2 NRTI's que han alcanzado niveles no detectables del virus, tienen la posibilidad de continuar el mismo esquema o cambiarlo.
- Se presenta deterioro clínico; sin embargo, si el efecto antiretroviral ha sido adecuado en el paciente, pero el mismo estaba ya severamente inmunocomprometido, la aparición de una nueva infección oportunista no indica falla del tratamiento antiretroviral sino un persistente estado de inmunosupresión que no cede o mejora, a pesar de la supresión en la replicación del virus (4).
- La evidencia indica que las cadenas virales que se han vuelto resistentes a un PI's o NNRTI's, generalmente tienen mejor susceptibilidad a los otros PI's y NNRTI's (4)

Manejo del HIV en mujeres embarazadas

Una terapia antiretroviral combinada es el tratamiento recomendado para las mujeres NO embarazadas. En mujeres embarazadas se recomienda un régimen de **zidovudina** de 3 partes, que inicia con la administración vía oral en la semana 14 de gestación y se continua durante el embarazo; luego se cambia a una administración intravenosa durante el parto y luego al recién nacido durante las primeras 6 semanas de vida (4,26); todo este régimen reduce el riesgo de la transmisión perinatal en un 66% (4).

Cuadro #1. Régimen con zidovudina para la profilaxis de transmisión

Anteparto Inicio de tratamiento a las 14-34 semanas de gestación y se continua hasta el final del embarazo en cualquiera de los dos esquemas siguientes A o B • Régimen A: 100mg 5 veces al día (7,26) • Régimen B: 200mg 3 veces al día o 300mg 2 veces al día (7)
Intraparto Durante el parto, se administra 2mg/Kg de peso de la madre, vía IV por 1 hora, seguidos de una infusión continua de 1mg/Kg de peso de la madre hasta el momento del nacimiento (7,26)
Postparto Administración oral de la zidovudina al recién nacido por las primeras 6 semanas de vida, iniciando a las 6-12 horas después del nacimiento. La dosis del jarabe de zidovudina es de 2mg/Kg de peso del bebé cada 6 horas (7,26). En menores de 2 semanas las dosis estudiadas han sido de 1.5mg/Kg de peso por vía oral o IV cada 12 horas; para los bebés de 2-6 semanas la dosis ha sido de 2mg/Kg de peso cada 8 horas (26).

Las intervenciones terapéuticas actuales se centran en la iniciación temprana de una combinación antiretroviral agresiva temprana para obtener una máxima supresión de la replicación viral, preservar la función inmune y reducir el desarrollo de resistencia (26).

Los cambios fisiológicos que se pueden presentar durante el embarazo, puede afectar la cinética de absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos, por tanto estos factores deben ser tomados en cuenta a la hora de elegir el tratamiento. También es necesario considerar que durante el embarazo el tiempo del tránsito gastrointestinal se

prolonga, el agua corporal y la grasa aumentan, así como el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo hepático y renal; las concentraciones plasmáticas de proteínas disminuyen, la reabsorción de sodio renal aumenta y cambian ciertos patrones de metabolismo hepático (26).

Deben tomarse en cuenta algunas consideraciones en torno a la escogencia de las drogas antiretrovirales para el tratamiento de una mujer infectada como las siguientes:

- potenciales cambios en las dosis de los antiretrovirales producto de cambios fisiológicos durante el embarazo
- efectos potenciales de los medicamentos en las mujeres embarazadas
- riesgo de la transmisión perinatal
- efectos a largo y corto plazo de los antiretrovirales sobre el feto y el recién nacido (ver tabla #10 con la categoría de cada medicamento)

Las mujeres que están en el primer trimestre de embarazo y que no están recibiendo terapia antiretroviral deben considerar iniciarla a las 10-12 semanas de gestación, dado que el período previo es el de organogénesis, es decir cuando el embrión está más susceptible a los potenciales efectos teratogénicos (4).

Las náuseas y los vómitos al inicio del embarazo, afectan también la capacidad de las pacientes de tomar y absorber el medicamento, por tanto, además de la consideración anterior, este es otro factor por el cual la terapia antiretroviral debería iniciarse a las 10-12 semanas.

La correlación de los niveles de RNA del HIV-1 con el riesgo de la progresión de la enfermedad en mujeres infectadas no embarazadas sugiere que los mismos deben ser monitorizados durante el embarazo de igual forma que en las pacientes no embarazadas, es decir cada 3-4 meses; de igual forma es necesario evaluar niveles a las 34-36 semanas de gestación para discutir entre la paciente y el médico el modo en que se llevará a cabo el nacimiento (parto natural o cesárea programada) (26),

Los resultados epidemiológicos y ensayos clínicos sugieren que las mujeres que reciben la terapia antiretroviral altamente activa (HAART), reducen efectivamente los niveles de RNA viral a menos de 1000 copias/ml (4,26). Sin embargo, como la transmisión pueden ocurrir aunque los niveles de RNA viral sean indetectables, estos niveles no deben ser parámetros para decidir si se inicia o no la terapia antiretroviral; por tanto en TODOS los casos debe darse el esquema profiláctico con zidovudina (26).

En el caso de **mujeres HIV (+) con tratamiento antiretroviral y que quedan embarazadas**, debe ponerse especial atención, ya que las pacientes pueden querer suspender el tratamiento para evitar los efectos teratogénicos. Si bien no existe aún suficiente información al respecto, se contraindica **el efavirenz y la hidroxiurea** por sus efectos teratogénicos en ciertos animales (4,28).

Tabla #10. Factores de riesgo de embarazo de los antiretrovirales (4,16,26)

Medicamento	Factor de riesgo en embarazo
Zidovudina	C
Zalcitabina	C
Didanosina	B
Estavudina	C
Lamivudina	C
Abacavir	C
Tenofovir	B
Neviparina	C
Delavirdina	C
Efavirenz	C
Indinavir	C
Ritonavir	B
Saquinavir	B/C
Nelfinavir	B
Amprenavir	C
Lopinavir/ritonavir	C

En el Cuadro #2 se enumeran algunos de los consejos que deben darse a las mujeres infectadas con HIV.

Cuadro # 2. Consejos para las mujeres HIV (+) embarazadas

- Selección de un método anticonceptivo efectivo y apropiado para evitar los embarazos no deseados
- Es importante educar a las pacientes sobre los riesgos de la transmisión perinatal, para reducir los mismos
- Iniciación o modificación de la terapia antiretroviral
 - _evitar agentes con potencial toxicidad reproductiva, como el efavirenz y la hidroxiurea
 - _elegir medicamentos efectivos en la reducción del riesgo de la transmisión perinatal
 - _es necesario obtener y luego mantener una carga viral materna adecuada
 - _es recomendable evaluar los efectos secundarios asociados a la terapia que pueden afectar a la madre o al feto, como por ejemplo cuadros de hiperglicemia, anemia o toxicidad hepática
- Se indica evaluación de una adecuada profilaxis de las infecciones oportunistas y la administración de las vacunas necesarias (influenza, neumococo o hepatitis B), según se necesite
- Óptimo estado nutricional materno
- Inicio de suplementos de ácido fólico
- Debe hacerse un estudio psicológico de la madre así como del posible historial de abuso de drogas
- Planeamiento de consulta pre-natal
- Debe quedar claro que la negativa de una paciente a recibir el tratamiento NO es motivo para no darle atención como a cualquier otra paciente embarazada (26)

El CDC recomienda que las mujeres HIV (+) deben abstenerse de amamantar a sus hijos, pues se puede transmitir el virus por medio de la leche materna, estén o no en tratamiento con terapia antiretroviral. Algunos medicamentos se han detectado en la leche materna humana como por ejemplo zidovudina, lamivudina y nevirapina; otros se han detectado en la leche materna de la ratas como por ejemplo la didanosina, el abacavir, la delavirdina, el indinavir, el ritonavir, el saquinavir y el amprenavir (26).

La suspensión temporal de la terapia antirretroviral puede resultar en un rebote en los niveles virales, lo cual puede teóricamente asociarse con un aumento en el riesgo de transmisión intrauterina del HIV o pueden potenciar la progresión de la enfermedad en la paciente. Por tanto, si bien algunos médicos opinan diferente, los que tiene más experiencia en el tema recomiendan continuar la terapia, aún durante el I trimestre (4)

Cuando la terapia antirretroviral combinada es administrada durante el embarazo, el componente esencial debe ser la zidovudina. La zidovudina y la estavudina **no deben ser administradas conjuntamente** por el potencial antagonismo farmacológico, por tanto en aquellas que mujeres que ANTES de quedar embarazadas tomaban estavudina vía oral deben continuarla durante el parto, SIN la administración intravenosa de la zidovudina (4).

Manejo del HIV en población pediátrica

En pacientes infectados de HIV de edades entre 1 mes a 18 años, como en adultos, la meta del tratamiento es limitar la replicación viral tan pronto sea posible. De esta manera, es importante obtener concentraciones plasmáticas de las drogas lo suficientemente altas para que el tratamiento sea efectivo. Concentraciones plasmáticas subóptimas de las drogas antirretrovirales favorecen la replicación viral y pueden entonces resultar en emergencia de resistencia viral al tratamiento. Una relación significativa ha sido demostrada entre las concentraciones residuales de ritonavir medidas 15 días después del inicio del tratamiento y la frecuencia de mutaciones del HIV in vivo. Estudios han demostrado una relación entre la eficacia del tratamiento y las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de proteasa, como el saquinavir, indinavir, ritonavir y nelfinavir. Existen resultados disponibles para nevirapina, efavirenz y algunos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, como la zidovudina. Para algunas moléculas, una relación ha sido demostrada entre concentración plasmática y efectos indeseables, este es el caso de la zidovudina, efavirenz, indinavir y ritonavir (32).

De esta manera es importante determinar las características farmacocinéticas de cada molécula antirretroviral usada en neonatos (nacimiento a 1 mes de edad), infantes (1 mes de edad a 2 años), niños (2-12 años) y adolescentes (12-16 años), con el objetivo de identificar la concentración plasmática a la cual la eficacia/tolerancia proporcional es más favorable (32).

Las drogas antirretrovirales son a menudo prescritas para niños sin información farmacológica adecuada, la cual es requerida para el uso de estas drogas en adultos. De esta manera, el monitoreo plasmático de las concentraciones de drogas de antirretrovirales en la práctica es aún más importante en niños que en adultos, dada la variabilidad considerable en los parámetros farmacocinéticos entre los individuos y la demostración de la relación del efecto de la concentración para la mayoría de las drogas antirretrovirales disponibles actualmente (32).

La mayoría de las drogas antirretrovirales usadas en adultos están también disponibles en formulaciones pediátricas, con estudios específicamente dedicados a su uso en niños. Sin embargo, el mayor progreso está relacionado en determinar los esquemas de dosificación que proveen óptimas concentraciones plasmáticas con la mejor proporción de riesgo-beneficio. En la ausencia de adecuados datos farmacocinéticos, el monitoreo de las concentraciones plasmáticas durante el seguimiento hace posible detectar pacientes con concentraciones plasmáticas de droga muy bajas para ser efectivas o demasiado altas para prevenir la toxicidad (32).

Iniciación de la terapia antirretroviral

En pacientes pediátricos sintomáticos, el beneficio clínico, inmunológico y virológico ha sido observado con la monoterapia de una variedad de agentes del tipo de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI), incluyendo zidovudina, didanosina y lamivudina. En ensayos pediátricos sintomáticos, niños infectados en tratamiento con antirretrovirales, la combinación inicial de una terapia con dos agentes NRTI fue clínica, inmunológica y virológicamente superior que la terapia inicial con un solo NRTI. Estudios más recientes también indican que la terapia que incluye un inhibidor de proteasa (PI) es virológica e inmunológicamente superior a la combinación de dos NRTI en la terapia de antirretrovirales en niños sintomáticos (34).

La zidovudina (ZDV) fue el primer antirretroviral aprobado para uso en niños para el tratamiento de la infección por HIV y SIDA, y permanece como un componente común de la terapia antirretroviral combinada en pacientes pediátricos. Por consiguiente, *la mayoría de los infantes y niños infectados con HIV en los Estados Unidos están recibiendo terapia con ZDV* (30).

Un estudio prospectivo multicéntrico, randomizado y a doble ciego comparó ZDV, didanosina (ddI) y la combinación de ZDV más ddI en infantes y niños infectados con HIV (Pediatric AIDS Clinical Trial Group- PACTG). En resumen, **niños sintomáticos infectados de HIV de tres meses hasta 18 años de edad** fueron randomizadamente asignados a recibir ZDV (180mg/m² cada 6 h), ddI (120mg/m² cada 12 h) o la combinación de ZDV (120mg/m² cada 6 h) más ddI (90mg/m² cada 12 h). Como **resultados**, el tratamiento con ddI solo o la terapia combinada de ZDV y ddI fue más efectiva que el tratamiento con ZDV sola, según los datos obtenidos en la clínica y en el laboratorio (30).

En otro análisis retrospectivo de 12 pacientes pediátricos infectados de HIV (67% hombres y 33% mujeres; rango de edad de 7 meses-19 años), se administraron regímenes de tratamiento que consistían de ≥ 5 antirretrovirales o 4 antirretrovirales más hidroxiurea (HU) luego de falla virológica de al menos 1 régimen (la HU no es considerada un antirretroviral; sin embargo, éste posiblemente potencia la actividad de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa). Para el propósito de este análisis, los datos fueron recolectados luego de más de 12 meses después de iniciada la terapia. Las dosis estándar, basadas en peso corporal o área superficial, fueron realizadas para cada antirretroviral y ajustadas de acuerdo al crecimiento. Se demostró la seguridad y tolerabilidad así como el

éxito virológico e inmunológico asociado con la terapia de múltiples drogas, sin embargo deben realizarse estudios extensos en esta población de pacientes para determinar la proporción de riesgo-beneficio de esta agresiva terapia. El efecto adverso más frecuente fue el de náuseas, pero se resolvió en un período de tiempo relativamente corto (≤ 2 semanas) y estuvo disminuido por el uso de medicación antinauseas. Las más frecuentes anormalidades de laboratorio fueron cambios en pruebas de función hepática y alteraciones en el perfil de lípidos. En adición a la notable respuesta virológica en estos pacientes, 7 de los 12, tuvieron un incremento substancial en los porcentajes de CD4(+) T (31).

¿Cuándo iniciar la terapia?

La terapia antirretroviral es recomendada para los niños infectados por HIV con síntomas clínicos de infección por HIV (categoría clínica A, B o C) o evidencia de inmunosupresión, a pesar de la edad del niño o de la carga viral. La terapia antirretroviral es más efectiva en pacientes quienes nunca han recibido terapia y quienes por lo tanto son menos propensos a tener cadenas virales de resistencia a los antirretrovirales. La falta de apego al régimen prescrito y niveles subterapéuticos de medicamentos antirretrovirales, particularmente PI, pueden aumentar el desarrollo de resistencia. (34)

La terapia combinada es recomendada para todos los infantes, niños y adolescentes tratados con los agentes antirretrovirales. Comparada con la monoterapia, la terapia de combinación 1) baja la progresión de la enfermedad y mejora la supervivencia, 2) resulta en una gran y mejor respuesta virológica, y 3) retrasa el desarrollo de mutaciones resistentes. (34).

La agresiva terapia antirretroviral para la infección perinatal primaria con tres drogas provee la mejor oportunidad para preservar la función inmune y detener la progresión de la enfermedad y de esta manera es recomendada. La meta de la terapia antirretroviral es suprimir la replicación viral al máximo, preferiblemente a niveles indetectables. Un análisis interino del ensayo clínico de niños (PACTG) ha demostrado que la terapia con combinación de drogas que incluyen un PI es más efectiva que la terapia con dos NRTI drogas antirretrovirales en reducir la carga viral a niveles indetectables e incrementando el número de linfocitos CD4(+) T (34).

El régimen de terapia antirretroviral escogido para los infantes infectados teóricamente podría estar influenciado por el régimen antirretroviral que sus madres recibieron durante le embarazo (34).

Régimen preferido

Basados en evidencia de beneficios clínicos y supresión sostenida del RNA del HIV en ensayos clínicos en adultos infectados por HIV, pues los ensayos clínicos en niños están realizándose (34), en el cuadro #3 y en la tabla #11 se recogen los datos más relevantes de la terapia en pacientes pediátricos.

Cuadro #3. Elecciones recomendadas de agentes antiretrovirales para la terapia inicial de niños infectados por HIV (34)

Combinaciones recomendadas de dos NRTI	Inhibidor de proteasa
Zidovudina + didanosina	Nelfinavir
Zidovudina + lamivudina	Ritonavir
Estavudina + didanosina	Indinavir
Estavudina + lamivudina	Saquinavir (cápsulas de gel suave)
Zidovudina + Zalcitabina	

Dos agentes NRTI más un activo PI

Régimen alternativo:

Nevirapina + 2 agentes NRTI (régimen recomendado en el listado de arriba) (34)

Régimen alternativo secundario:

Con beneficios clínicos demostrados pero la supresión viral inicial puede no ser sostenida. Dos agentes NRTI (régimen recomendado en el listado de arriba) (34)

No recomendado:

Evidencia contra el uso, debido a superpuesta toxicidad y/o indeseable virología.

- Cualquier monoterapia
- Estavudina + zidovudina (d4T + ZDV)
- Zalcitabina + didanosina (ddC + ddI)
- Zalcitabina + estavudina (ddC + d4T)
- Zalcitabina + lamivudina (ddC + 3TC) (34)

Tabla #11. Dosis pediátricas de algunos de los antiretrovirales (23,24,25)

Medicamento	Dosis habitual en niños
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa	
Zidovudina	Niños prematuros*: Oral: 1.5mg/kg/dosis cada 12hr desde el nacimiento hasta 2 semanas de edad, luego se incrementa a 2/mg/kg/dosis cada 8hr después de las 2 semanas (23) Neonatos: Oral: 2mg/kg/dosis cada 6 horas. I.V.: 1.5mg/kg/dosis cada 6 horas. Niños: Oral: 160 mg/m²/dosis cada 8 hr, rango de dosis: 90 mg/m²/dosis a 180 mg/m²/dosis cada 6-8 horas. I.V. infusión continua: 20mg/m²/hr I.V. infusión intermitente: 120mg/m²/dosis cada 6hr (23)
Didanosina	Neonatos < 90 días: basados en el estudio clínico del PACTG: 50 mg/m²/dosis cada 12 horas. Niños <13 años: La dosis es basada en el área superficial corporal (m²): 180-300 mg/m²/día dividida cada 12 horas. Nota: usar un rango de dosificación bajo para pacientes con terapia combinada con otros antirretrovirales (23)

Medicamento	Dosis habitual en niños
Estavudina	Niños >3 meses y con un peso de menos de 30 kg: 1 mg/kg cada 12 horas. Niños con un peso de más de 30 kg se les administra la dosis de adultos. (24)
Lamivudina	Niños 3 meses- 12 años: 4 mg/kg dos veces al día, con un máximo de 150 mg dos veces al día (24).
Abacavir	Niños > 3 meses: 8 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 600 mg diarios. (24)
Inhibidores de la proteasa	
Saquinavir	Niños mayores de 16 años: la seguridad y eficacia no ha sido establecida. (24)
Indinavir	Niños > 4 años de edad se les puede administrar 500 mg/m ² de superficie corporal cada 8hr, la dosis no debe exceder la dosis de adulto. (24)
Ritonavir	Niños > 2 años: se le puede dar una dosis inicial de 250 mg/m ² dos veces al día, incrementando en 50mg/m ² cada toma al día cada 2-3 días hasta 350-400 mg/m ² dos veces al día, sin exceder los 600 mg dos veces al día. (24)
Nelfinavir	Niños 2-13 años: 20-30 mg/kg tres veces al día.(24)
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	
Nevirapina	Niños 2 meses-8 años: 4 mg/kg al día por 14 días, si no se presenta rash, se da 7 mg/kg dos veces al día Niños 8-16 años: 4 mg/kg al día por 14 días, luego 4 mg/kg dos veces al día. No exceder de 400 mg diarios. (24)
Delavirdina	Niños mayores de 16 años: la seguridad y eficacia no ha sido establecida. (25)
Efavirenz	Niños > 3 años (se basa en el peso corporal): 10-14 kg: 200 mg al día 15-19 kg: 250 mg al día, 20-24 kg: 300 mg al día 25-32.4 kg: 350 mg al día, 32.5-39 kg. 400 mg al día 40 kg o más: 600 mg al día. (24)

* Nota: La dosis estándar neonatal puede ser excesiva en infantes prematuros, se encuentra bajo investigación en PACTG 331.

¿Cuándo cambiar la terapia antirretroviral?

Cada una de las siguientes tres circunstancias garantiza un cambio en la terapia antirretroviral:

- _ falla del actual régimen con evidencia de progresión de la enfermedad basada en parámetros clínicos, virológicos o inmunológicos
- _ toxicidad o intolerancia del actual régimen
- _ que nuevos datos demuestren que una droga o régimen es superior al actual régimen. (34)

CAPITULO IV

Atención Farmacéutica al Paciente con terapia antiretroviral

La Atención Farmacéutica, definida como "la participación activa del farmacéutico para la asistencia del paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios, a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente; también conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que promuevan buena salud y prevengan enfermedades" (10), es una nueva filosofía de la práctica profesional de suma importancia para los pacientes con HIV-SIDA

Cada encuentro que el profesional tenga con el paciente brinda la oportunidad de reforzar los mensajes relacionados con la prevención de la enfermedad y la adherencia al tratamiento

Adherencia al tratamiento

La adherencia al tratamiento es un factor esencial para el éxito del mismo; con lo cual no solo se da un control virológico sino que pueden lograr reducir la morbi-mortalidad relacionada con el SIDA. Algunos estudios reportan que el entre el 90% y el 95% de la dosis deben ser tomadas para una óptima supresión; con una adherencia menor, se puede presentar falla virológica (4). Dentro de las razones expuestas por los pacientes para el ovido de una dosis generalmente están las siguientes:

“se me olvidó”	“he estado muy ocupado”
“estaba fuera de la ciudad”	“me quede dormido”
“estaba deprimido”	“se presentó cierta reacción adversa”
“he estado muy enfermo”	

Dentro de los factores que predicen una adherencia inadecuada a la terapia antiretroviral se encuentran los siguientes (4):

- falta de confianza entre el médico y el paciente
- uso concomitante de medicamentos y alcohol
- problemas de salud psicológicos, como la depresión
- falta de un nivel educativo en el paciente que le permita reconocer cada uno de sus medicamentos
- falta de acceso real a los servicios de atención primaria y/o medicamentos
- violencia doméstica y discriminación
- efectos adversos del tratamiento.

Los aspectos que predicen una buena adherencia son:

- disponibilidad de apoyos diversos de índole emocional
- habilidad de paciente de introducir dentro de su rutina diaria la toma de los medicamentos

- el entendimiento por parte del paciente de que una adherencia subóptima conlleva a la resistencia
- reconocimiento de que todas las dosis son críticas
- que el paciente no se sienta incómodo tomando los medicamentos frente a otros
- respeto a los horarios y fechas de las visitas médicas.

En el cuadro #4 se enumeran algunos de las estrategias para mejorar la adherencia.

Cuadro #4. Estrategias para mejorar la adherencia del paciente al tratamiento

•	Informar al paciente de los efectos adversos de su terapia
•	Anticipar y tratar los efectos adversos
•	Evitar las interacciones entre drogas
•	Simplificar los requerimientos alimenticios
•	Si es posible, reducir la frecuencia y el número de píldoras
•	Negociar con el paciente un plan de tratamiento que le permita comprometerse
•	Invertir tiempo en múltiples visitas para educar al paciente y lograr su compromiso con el tratamiento
•	Conversar con amigos y familiares del paciente para apoyar el tratamiento
•	Diseñar planes o regímenes específicos para el paciente según los horarios de trabajo, de alimentación, rutina diaria y efectos adversos
•	Proveer al paciente con horarios escritos y dibujos de los medicamentos, pastilleros diarios o semanales, alarmas u otras técnicas para asegurar la adherencia
•	Desarrollar conexiones con organizaciones comunitarias que colaboren con programas de educación a paciente

Atención Farmacéutica

El primer principio ante un tratamiento antiretroviral es el negociar un plan con el paciente, que éste entienda o que esté dispuesto a cumplir. Se puede recurrir al uso de pastilleros diarios o semanales, a ciertas ayudas audiovisuales y a un ensayo previo con placebo, para que el paciente se acostumbre a sus horarios de toma. También puede considerarse el prescribir junto con el tratamiento antiretroviral, terapia conjunta para los efectos secundarios (4).

También puede ser de ayuda el educar conjuntamente a la familia y amigos más cercanos con el fin de mejorar la adherencia. En pacientes con factores pre-disponentes para la mala adherencia; entre ellas adicción a drogas ilícitas o enfermedades mentales, es preferible retrasar el inicio del tratamiento hasta que el paciente esté dispuesta a cumplir. En este tipo de pacientes de momento se dará terapia de profilaxis para las infecciones oportunistas. **Ningún paciente** debe ser excluido de iniciar un tratamiento solo porque presente un factor de riesgo de baja adherencia (4).

Debe de vigilarse el peso del paciente pues como es bien sabido, los pacientes con SIDA tienen a disminuir el 10% de su peso corporal, e inclusive más, como consecuencia de falta de alimentación (considerando todas las causas posibles) y trastornos del metabolismo (19).

Con el fin de prevenir cuadros de desnutrición severos que comprometan aún más el estado inmunológico del paciente se puede recomendar lo siguiente:

- Que el paciente se pese todos los días, sobre todo, cuando el paciente está internado
- Comer alimentos sanos, ya sea con la ayuda de un nutricionista o llevando un autoregistro. El paciente puede anotar lo que come durante varios días para ver que cantidad está comiendo y que tan “bien le están cayendo” esos alimentos
- El paciente va a necesitar un plan de alimentación sana; la infección por HIV puede cambiar de manera significativa la forma en que el cuerpo del paciente metaboliza los alimentos.
- Es importante recordar que la deficiencia de ciertas vitaminas como la B1 (tiamina), la B2 (riboflavina), la B6 (piridoxina), la B12 (cobalamina) y el ácido fólico pueden ocasionar problemas en los pacientes con HIV positivo, por tanto, se puede recomendar el consumo de un complemento vitamínico.
- Recordar al paciente consumir SIEMPRE alimentos preparados higiénicamente con el fin de disminuir la posibilidad de infecciones bacterianas por contaminación de los alimentos.
- Un programa de ejercicio físico progresivo puede ayudar a aumentar la masa muscular de las personas con infección HIV que aún no presentan síntomas (19).

Situación en Costa Rica

El HIV/SIDA se detectó por primera vez en Costa Rica en 1983; a pesar de que la epidemia se mantiene en un nivel bajo, durante los años 1998 hasta el 2000 se presentó un ligero aumento en la incidencia. Nuestro país es uno de los pocos países de Centroamérica en los que la transmisión del HIV entre hombres eclipsa la transmisión por relaciones sexuales entre hombre y mujeres. Según datos del Ministerio de Salud para el 2001, el 60.5% de los casos se transmite entre hombres; el 23.8% de los casos son transmitidos por relaciones sexuales heterosexuales, el 3.4% por medio de sangre y productos relacionados con la sangre, el 1.5% por transmisión vertical de madre a hijo y el 1.1% por el uso intravenoso de drogas (38).

Costa Rica ha intentado regular de manera puntual el tema del SIDA, dando lugar a una moderna legislación sobre el HIV-SIDA según la Ley General del SIDA, ley # 7771 del mes de abril de 1998. El objetivo de esta ley es “la educación, la promoción de la salud, la prevención, el diagnóstico, la vigilancia epidemiológica y la atención e investigación sobre el HIV y SIDA; además trata de los derechos y deberes de los portadores de HIV, enfermos de SIDA y demás habitantes de la República” (35).

Entre los derechos de los pacientes HIV (+) o con SIDA, están los referentes a su tratamiento, como por ejemplo:

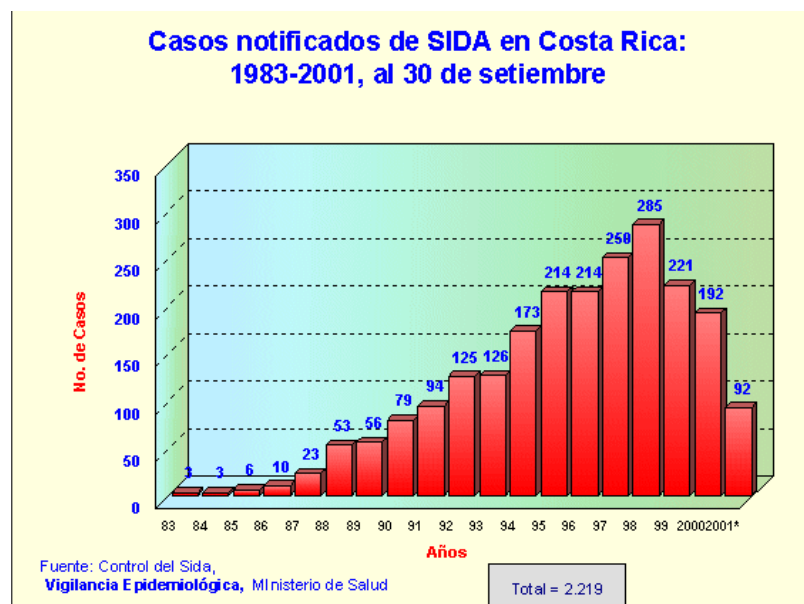
- La CCSS promoverá y fortalecerá la creación de Equipos de Atención Interdisciplinaria del VIH-SIDA según las posibilidades de cada clínica o institución local. Se establecerá al menos un equipo especializado en cada hospital del país.

- Para garantizar el derecho de toda persona enferma a causa del VIH, que reúna los requisitos del protocolo establecido por la CCSS, a recibir oportunamente los medicamentos que le médico tratante prescriba, el Comité Central de Farmacoterapia de la Institución mencionada, incluirá en la lista oficial a los medicamento antiretrovirales recomendados por su equipo técnico asesor en VIH-SIDA.
- Toda persona portadora del VIH o enferma de SIDA, a quien se le negase el tratamiento con medicamento antiretrovirales, podrá solicitarle al director del centro hospitalario donde ha sido atendida, un dictamen médico detallado en el que se indiquen las razones de la negativa.
- El equipo multidisciplinario o el médico tratante deberá informar a las personas portadoras del VIH o enfermas de SIDA, de manera clara y detalladas, sobre los posibles efectos secundarios de los medicamentos prescritos.

Ante tal legislación la CCSS ha tomado las medidas necesarias para responder a las necesidades de los pacientes y actualmente existe dentro de la institución *Clínicas de Atención al Paciente HIV/SIDA* o Consultorios de Atención Farmacéutica, como por ejemplo en el Hospital México, Hospital Calderón Guardia y Hospital San Juan de Dios, entre otros. Así mismo, como se aprecia en la tabla #3, en la actualidad la CCSS tiene dentro de su Lista Oficial de Medicamentos los siguiente antiretrovirales, pertenecientes a las 3 categorías principales de los mismos:

_Didanosina	_Efavirenz	_Estavudina
_Indinavir	_Lamivudina	_Nelfinavir
_Ritonavir	_Zidovudina	

Con respecto al número de casos en nuestro país, Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud reporta 2219 casos de HIV/SIDA desde 1983 a setiembre del 2001, siendo el 87.5% pertenecientes al sexo masculino y el 12.2% restante al femenino (36). En los siguientes gráficos se muestran otros datos importantes de los casos en Costa Rica.



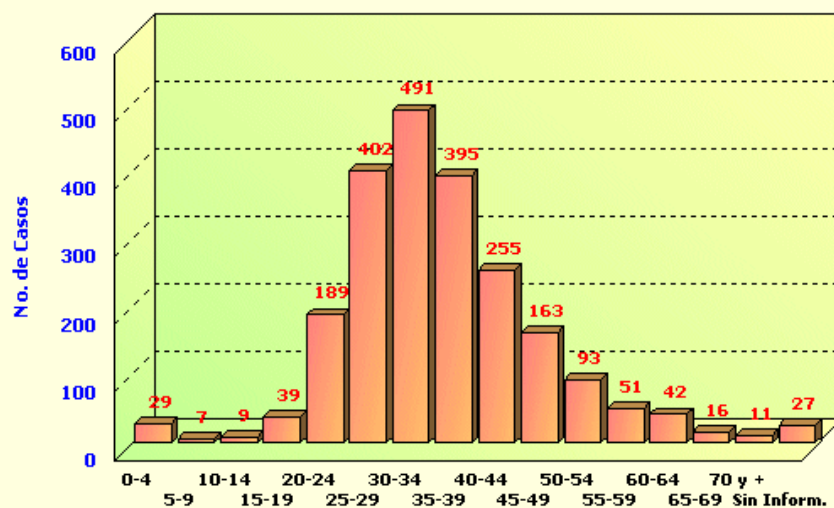
Serie de Actualización Profesional 2003

CIMED-Centro Nacional de Información de Medicamentos, 20 años a su servicio

INIFAR-Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

Teléfonos: (506) 207 5495 – 207 3330 – 207 3313. Fax: (506) 207 5700. Email: cimeducr@farma.ucr.ac.cr

Casos de Sida por Grupos de Edad Costa Rica 1983 - 2001*

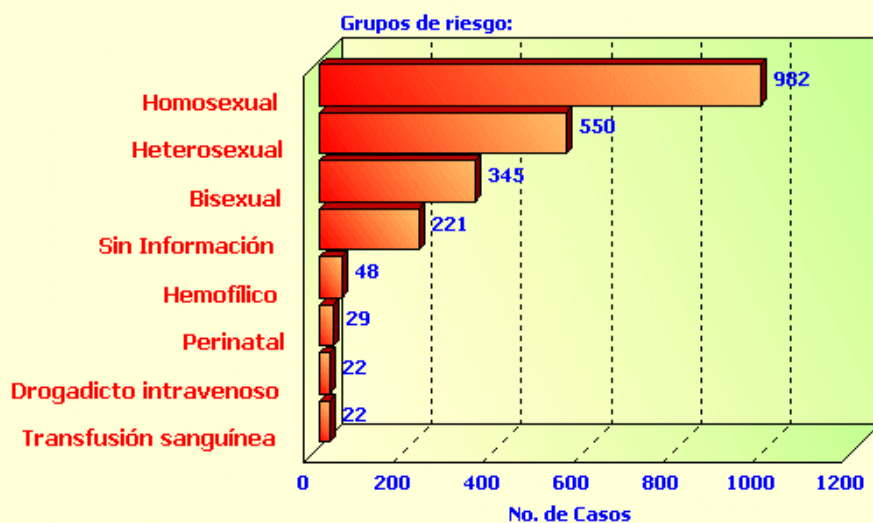


Fuente: Control del Sida, Ministerio de Salud
*Al 30 de setiembre del 2001

Total = 2.219

7

Casos de Sida por Grupos de riesgo Costa Rica 1983 - 2001*



Fuente: Control del Sida, Ministerio de Salud
*Al 30 de setiembre del 2001

Total = 2.219

CAPITULO V

Nuevos medicamentos antiretrovirales

Enfuvirtide

En marzo del 2003 la FDA anunció la aprobación del enfuvirtide, un nuevo medicamento con un mecanismo de acción diferente, para el tratamiento de pacientes los cuales aún con tratamiento previo muestran evidencia de replicación viral (13).

Recordando de la figura #2, lo primero que es necesario para que se de la replicación del virus HIV es que sea reconocido por los CD4(+) para entrar; si este paso no se da, automáticamente se impide esa replicación.

El **enfuvirtide** inhibe la fusión del virus HIV tipo 1 con las células CD4(+) T; de hecho es el único nuevo mecanismo de acción desde hace 7 años, en salir al mercado (13). Conocido también como T-20, este péptido de 36 aminoácidos se une a la glicoproteína 41 del virus de HIV tipo 1 (3,14,29)

Los investigadores descubrieron fortuitamente que los péptidos que correspondían a las secuencias breves de gp41 inhibían la penetración del HIV en las células. Los péptidos rompen la interacción de las secuencias N36 y C34 de la glucoproteína gp41. Uno de los péptidos de 36 aminoácidos conocido como T20 (llamado también DP178) se liga al surco hidrófobo de la espiral enrollada N36 que bloquea eficazmente la penetración de HIV-1 en las células que él invade de preferencia, con IC₅₀ de 50 a 60 nM (3)

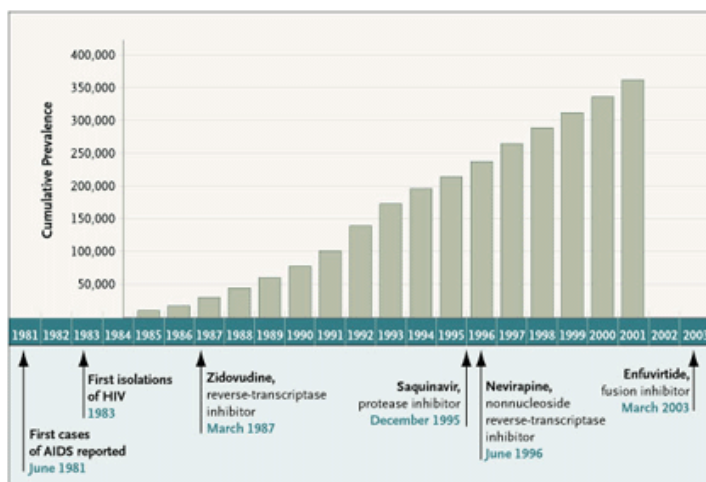


Fig #6

Casos estimados de SIDA en los Estados Unidos, de acuerdo don el año de diagnóstico y de salida de al mercado de nuevos medicamento (13).

Para que este medicamento sea efectivo debe ser combinado con otros antiretrovirales; su aplicación es de dos veces al día, vía subcutánea en el abdomen, en el brazo y en la cara anterior del mismo (13). En un estudio recientemente publicado, la administración de 90mg del medicamento, dos veces al día, junto a un régimen antiretroviral optimizado brindó un beneficio significativo a nivel antiretroviral e inmunológico después de 24 semanas, en pacientes que habían recibido previamente múltiples antiretrovirales y que habían desarrollado una infección por HIV-1 resistente. En este mismo estudio, se demostró que el enfuvirtide logró una mejoría en la respuesta virológica e inmunológica cuando era administrado conjuntamente con terapia antiretroviral, en comparación con aquellos que recibieron la terapia antiretroviral solamente. Estos hallazgos fueron también confirmados por el estudio TORO 2 y ambos dan pruebas fuertes de que la glicoproteína 41 es un punto viable para el tratamiento efectivo del virus del HIV (14).

El enfuvirtide, al ser un péptido sintético de 36 aminoácidos y una sustancia antigénica, causa preocupación su seguridad. Casi todos los pacientes sufren al menos de una reacción secundaria en el sitio de inyección, que puede incluir eritema, induración, nódulos y quistes. Si bien estas reacciones suelen ser leves, también son dolorosas, por lo que pueden requerir de un analgésico para contrarrestar la reacción (13).

Si bien este medicamento es novedoso, se espera que en un futuro sea reemplazado por otra droga más simple, con menores efectos adversos y de administración más fácil, ya sea de menos inyecciones al día o a la semana o que sea vía oral (13). A continuación algunos aspectos de la monografía del medicamento Fuzeon® de la casa farmacéutica Roche/Trimeris.

- **Nombre del principio activo:** Enfuvirtide (29)

- **Fórmula molecular:** $C_{204}H_{301}N_{51}O_{64}$.

- **Categoría Terapéutica:** Antirretroviral inhibidor de la fusión del HIV (29)

- **Uso:**

Se utiliza, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en el tratamiento de la infección por HIV tipo 1 en pacientes con evidencia de replicación del virus a pesar de ser tratados con la actual terapia antirretroviral (29,37).

- **Mecanismo de acción:**

La penetración del virus es compleja. Muchos pasos se centran alrededor de la interacción de la cubierta de la glucoproteína de HIV (gp 120) con el receptor CD4(+) expresado en las células presentadoras. Una vez que el HIV se enlaza al receptor CD4(+) se produce un cambio conformacional en gp120, lo que resulta en la exposición de coreceptores quimiokinas en la superficie de la célula. La unión de gp120 tanto a las CD4(+) como a los coreceptores quimiokinas (CCR5 O CXCR4) provocan otro cambio conformacional dentro de la proteína transmembrana gp41. Este cambio resulta en la expresión de una secuencia

peptídica del gp41, la cual se inserta en la membrana plasmática de las células presentadoras y así se da el proceso de fusión (29).

El enfuvirtide mimetiza esta región peptídica de gp41 responsable de la fusión del virus en la membrana, resultando en un potente y selectivo inhibidor de la fusión de HIV-1 ($IC_{50}=1,7$ ng/mL). Presenta efectos sinérgicos con zidovudina y lamidovudina (NRTI's) e indinavir y nelfinavir (PI's) (29).

Se une a la primera repetición del heptad (HR-1) en la subunidad gp 41 de la glicoproteína viral del envoltorio. Inhibe la fusión del virus HIV-1 con las células CD4+, por bloqueo en el cambio conformacional en pg 41; requerido para ingresar a las células CD4+ (37).

• **Análisis de resistencia:**

In vitro: Experimentos seriados han identificado puntos de mutación en los aminoácidos 36-45 (comúnmente G365 y V38M) del gp41, lo cual ha resultado en un descenso de la susceptibilidad al enfuvirtide. Estas mutaciones, sin embargo, no se encontraron que afecten la susceptibilidad por vía oral del inhibidor de fusión T-1249 (29).

In vivo: Las mutaciones en los codones 36 y 38 se han desarrollado rápidamente *in vivo*, lo que provoca un significativo incremento de las concentraciones IC_{50} (concentración inhibitoria o concentración molar que produce el 50% de la inhibición máxima posible) (29).

Las mutaciones resistentes han sido identificadas durante las evaluaciones clínicas del enfuvirtide (aproximadamente al día 28 de la terapia, en todos los grupos tratados en los ensayos 1 y 2). Sin embargo, el número de mutaciones o sus efectos en el potencial de enlace se han correlacionado con la susceptibilidad viral del enfuvirtide. Paradójicamente, a pesar de la presencia de mutaciones resistentes *in vitro* de residuos T-20 virales, los pacientes pueden continuar beneficiándose con el enfuvirtide aún después de desarrollar la resistencia. Además, durante el ensayo 3, se logró observar que los beneficios del enfuvirtide fueron consistentes a través un rango de variables demográficas, incluyendo género, edad y raza (29).

El enfuvirtide se estudió inicialmente en pacientes con tratamientos altamente experimentados. Estos no excluyen la posibilidad de una resistencia primaria. Sin embargo, los estudios que incluyen a estos pacientes y a los que son tratados con antiretrovirales recientemente, reportan raramente la presencia de resistencia primaria. El efecto del enlace de coreceptores en la susceptibilidad viral, se ha evaluado en dos estudios de resistencia, pero siguen aún en estudio (29).

• **Farmacocinética:**

La absorción se da a nivel abdominal, en muslos y en brazos y las tres presentan una farmacocinética similar. El sitio de administración puede rotar gracias a la flexibilidad en la administración. En la tabla #12 se resumen algunos parámetros importantes (29).

Tabla #12. Parámetros farmacocinéticos del enfuvirtide.

Parámetro	Valores	Valores en adultos con HIV *
C _{max} (μg/mL)	2,48-8,05	4,59
T _{max} (h)	5,38-6,5 ^α	6,92
AUC (h*μg/mL)	25,8-113	55,8
t _{1/2} (h)	3,46-4,35	3,80
CL (L)	1,40	1,40
V _{SS} (L)	5,48	5,48

Notas:

* Administración de 90 mg de enfuvirtide mediante inyección subcutánea.

^α Para dosis de 30 a 90 mg vía SC

Los niños y adolescentes recibieron 2 mg/Kg de enfuvirtide y presentaron registros farmacocinéticos similares a los encontrados en adultos mediante inyección SC.

• Reacciones adversas:

Un 11% de los pacientes que recibieron enfuvirtide descontinuaron su uso por efectos adversos. El efecto secundario más común durante los ensayos clínicos son las reacciones en el sitio de inyección. Ocurren en casi el 80 % de los pacientes durante la fase 2 del ensayo (etapa en la cual se comparan los resultados obtenidos al administrar el enfuvirtide por infusiones SC continuas e inyecciones SC intermitentes). Sin embargo, lo común es que sean de baja a moderada intensidad y sólo en un 2% de los pacientes se descontinuó el uso del enfuvirtide. Similares rangos de reacciones en el sitio de inyección se reportaron en el ensayo 3 (98% de los pacientes desarrollaron reacciones en el sitio de aplicación y al 3% se les descontinuó el tratamiento). Esta etapa evaluó el comportamiento del enfuvirtide en pacientes con 6 meses (fase denominada TORO1) o 3 meses (TORO2) de tratamiento con todas las clases de agentes antirretrovirales. Otros efectos adversos se produjeron en más del 10% de los pacientes y se mencionan en la tabla #13 (29).

Tabla #13. Reacciones adversas que ocurren en más del 10% de pacientes durante la Fase 3 de los ensayos con enfuvirtide*

Reacciones adversas	Rango de ocurrencia	
	T-20+OB (n=663)	Sólo OB (n=334)
Diarrea	26.8%	33.5%
Náuseas	20.1%	23.7%
Fatiga	16.1%	17.4%
Dolor de cabeza	11.6%	11.15
Insomnio	11.3%	8.25
Pirexia	9.8%	11.4%
Vómito	9.75	12.95
Dermatitis	8.7%	10.2%

* Información tomada de los ensayos TORO 1 y 2.

OB: terapia anterior optimizada con agentes antirretrovirales escogidos por pruebas genotípicas/fenotípicas.

La incidencia de efectos adversos no se incrementó con la exposición prolongada al enfuvirtide. Tanto los adultos como la población pediátrica tienen tolerancia similar hacia

la droga. La mayoría de los pacientes (75-89%) manifestaron que el proceso de aplicación del enfuvirtide (incluyendo autoinyección, almacenaje, reconstitución y disposición), no son difíciles y que no limita significativamente las actividades diarias (29).

Otra fuente bibliográfica reporta los siguientes efectos adversos según el sistema u órgano afectado.

Incidencia mayor al 10%

_Sistema Nervioso Central: Insomnio (11%)

_Local: Reacciones en el sitio de inyección (98%, puede incluir dolor, eritema, induración, prurito, equimosis, nódulos (37)

Incidencia 1% a 10%:

_Sistema Nervioso Central: Depresión (9%), ansiedad, (6%).

_Dermatología: Prurito (5%).

_Endocrinología y metabolismo: Pérdida de peso (7%), anorexia (3%).

_Gastrointestinal: Incremento de los triglicéridos (9%), disminución del apetito (6%), estreñimiento (4%), dolor abdominal (3%), pancreatitis (2%), disturbios o cambios en el gusto (2%), incremento de la amilasa sérica (6%).

_Hematológicos: Eosinofilia (8%), anemia (2%).

_Hepático: Incremento de las transaminasas séricas (4%).

_Local: Infección en el sitio de inyección (1%).

_Neuromuscular y esquelético: Neuropatía (9%), debilidad (6%), mialgias (5%).

_Ocular. Conjuntivitis (2%).

_Respiratorio: Tos (7%), neumonía (4.7 eventos por cada 100 pacientes al año versus 0.61 eventos por cada 100 pacientes al año en el grupo control), sinusitis (6%). Misceláneo: infecciones (4% a 6%), síntomas de gripe (2%), linfadenopatías (2%) (37)

Incidencia < 1%: Reacciones de hipersensibilidad (entre los síntomas se incluyen rash, fiebre, náuseas, vómito, hipotensión, incremento de las transaminasas); empeora la hipersensibilidad al abacavir, insuficiencia renal, falla renal, trombocitopenia, hiperglicemia, síndrome Guillán - Barré, parálisis del sexto nervio (37).

• Interacciones medicamentosas:

Interacciones medicamentosas no relevantes clínicamente fueron encontradas al administrar el enfuvirtide con saquinavir 1000 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día, ritonavir sólo o rifampicina (29).

Se encontró además, que no altera el metabolismo de sustratos de CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 O CYP2E1. Los estudios de interacciones medicamentosas con enfuvirtide fueron llevados a cabo con dos medicamentos antiretrovirales en investigación (PRO542, un inhibidor de la entrada HIV1 y AMD-3100, un bloqueador del coreceptor quimiokina CXCR4). En ambas evaluaciones, el enfuvirtide demostró efectos antivirales sinérgicos; sin embargo, la relevancia clínica de esta propiedad se desconoce (29).

- **Dosis y administración:**

La dosis recomendada de enfuvirtide para adultos es de 90 mg (1mL) dos veces al día. En pacientes pediátricos de 6-16 años de edad, una dosis de 2 mg/Kg dos veces al día hasta un máximo de 90 mg dos veces al día pueden ser usados (29,37).

Debe ser reconstituido con 1.1 mL de agua estéril para inyección, anticipadamente, pero debe ser almacenado en el refrigerador en su vial original y usado en menos de 24 horas. Se aplica en el abdomen, muslo o en el brazo usando una jeringa hipodérmica y el sitio de aplicación puede rotarse para minimizar el dolor o la inconformidad, las cuales ocurren en menos del 90% de los pacientes (29).

A la fecha, no hay información que demuestre que el enfuvirtide puede directamente disminuir la progresión o reducir la mortalidad relacionada con la infección de HIV. Sin embargo, los ensayos realizados han demostrado una disminución en la carga viral y eventualmente un incremento en el conteo de CD4(+) (29).

- **Factor de riesgo en el embarazo:** B (37)

- **Uso en período de lactancia:** Excreción en leche no se conoce, se contraindica su uso. Madres infectadas con HIV deben evitar la lactancia materna, para disminuir la transmisión potencial del HIV (37).

Atazanavir

La FDA anunció el pasado *20 de junio* la aprobación de un nuevo medicamento antiretroviral, perteneciente a los inhibidores de la proteasa bajo el nombre comercial de Reyataz® de la casa Bristol-Myers Squibb. Una de las novedades de este medicamento es su dosificación diaria, pues solamente debe tomarse una vez por día junto con las comidas. La FDA aprobó este medicamento tomando dos estudios clínicos en donde los resultados mostraron una disminución en la carga viral así como un aumento en las células CD4(+) T en aquellos pacientes que tomaron Reyataz® junto con otros antiretrovirales (11).

A continuación los datos más relevantes de la monografía del medicamento:

- **Principio activo:** Atazanavir sulfato

- **Mecanismo de acción:** Es un inhibidor de la proteasa

- **Indicaciones:**

Está indicado en combinación con otros antiretrovirales en el tratamiento de la infección por HIV (+) (12).

- **Dosis:**

La dosis recomendada es de 400mg una vez al día con alimentos.

Uso concomitante con el efavirenz: se recomienda dar en una sola toma con las comidas 300mg de atazanavir, 100mg de ritonavir y 600mg de efavirenz. El atazanavir sin el ritonavir, no debe darse junto con el efavirenz (12).

Uso concomitante con la didanosina: El atazanavir debe darse 2 horas antes o 1 hora después de la didanosina (12).

• **Uso en embarazo y lactancia**

Categoría de riesgo en embarazo: B (12,37).

El CDC de los Estados Unidos recomienda a las mujeres infectadas con el virus del HIV (+) no dar leche materna a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del HIV; se desconoce si el atazanavir es excretado en la leche materna humana, aunque si se ha demostrado su presencia en leche de ratas hembras. Por tal motivo se aconseja a las madres NO dar lactancia materna en tratamiento con atazanavir (12).

• **Farmacocinética:**

_Absorción: Es rápidamente absorbido con un tiempo de vida máxima de 2.5 horas (12).

_Efecto de los alimentos: La administración del medicamento con los alimentos aumenta la biodisponibilidad y reduce la variabilidad farmacocinética (12).

_Unión a proteínas: 85% y esta unión es independiente de la concentración (12).

_Metabolismo: Altamente metabolizado; su mayor biotransformación consiste en monooxidación y dihidroxigenación. Otras reacciones sufridas son glucuronidación, N-desalquilación, hidrólisis, y oxidación con deshidrogenación. Se han encontrado dos metabolitos menores del atazanavir en plasma, pero ambos sin actividad in vitro (12).

• **Efectos secundarios:**

Durante todos los estudios de fase II y III la incidencia de efectos adversos en pacientes adultos en tratamiento con el atazanavir ha sido menor al 3%. Algunos de estos efectos adversos relacionados posible, probable o ciertamente con el medicamento son los siguientes (12):

_Generales: reacciones alérgicas, angioedema, astenia, sensación de “quemazón”, dolor en el pecho, displasia, edema, atrofia facial, sensibilidad al calor, malasia, fotosensibilidad, sudoración.

_Cardiovascular: bloqueo cardíaco, hipertensión, miocarditis, palpitaciones, síncope y vasodilatación.

_Digestivo: anorexia, estomatitis aftosa, colitis, constipación, dolor dental, dispepsia, aumento del abdomen, úlceras esofágicas, flatulencia, gastritis, hepatomegalia, aumento del apetito, pancreatitis.

_Endocrino: disminución de la fertilidad masculina.

_Hematológico: equimosis y púrpura

_Metabólico y nutricional: deshidratación, diabetes mellitus, dislipidemias, gota, acidosis láctica, obesidad, aumento/descenso del peso corporal

_Muculoesquelético: dolor óseo, dolor en las extremidades, atrofia muscular, mialgia, miopatías.

_SNC: agitación, amnesia, ansiedad, confusión, disminución de la libido, alucinaciones, hostilidad, nerviosismo, cambios en el sueño, somnolencia.

- _Respiratorio: disnea, hipo, hipoxia.
- _Piel: alopecia, celulitis, piel seca, eczema, cambios en las uñas, prurito, seborrea, urticaria.
- _Oído y gusto: cambio en gusto a los alimentos, tinitus, otitis.
- _Uro-genital: amenorrea, cristaluria, ginecomastia, hematuria, impotencia, cálculos en los riñones, falla renal, oliguria, dolor pélvico, infecciones del tracto urinario (12).

Otra fuente bibliográfica reporta los siguiente efectos según su incidencia

Incidencia mayor al 10%

- _Sistema nervioso central: cefalea (10-14%)
- _Gastrointestinal: náusea (10% al 16%)
- _Hepático: incremento de la bilirrubina, incremento de la amilasa (14%) (37).

Incidencia 3% - 10%:

- _SNC: fiebre (4% a 5%), depresión (4% a 8%), insomnio (1% a 3%), mareos (1% a 3%), neuropatía periférica (1% a 8%), fatiga (2% a 5%), dolor (1% a 3%).
- _Dermatológicos: rash (9% a 10%).
- _Metabólico y endocrino: Lipodistrofia (1% a 8%)
- _Gastrointestinal: Dolor abdominal (6% a 8%), vómito (6% a 8%), diarrea (6% a 8%)
- _Hepático: Ictericia (7% a 8%), incremento de las transaminasas (2% a 9%)
- _Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda (2% a 6%), artralgias (4%).
- _Respiratorio: Incremento de la tos (3% a 5) (37).

Incidencia <3%: (limitado a importancia o tratamientos de por vida): reacciones alérgicas, alopecia, amnesia, angioedema, “joroba de búfalo”, arresto cardiaco, diabetes mellitus, dislipidemia, eczema, úlcera esofágica, esofagitis, atrofia facial, gota, alucinaciones, ginecomastia, hematuria, bloqueo cardiaco, acidosis láctica, miastenia, miocarditis, miopatías, pancreatitis, fotosensibilidad, prurito, psicosis, cálculos renales, falla renal, convulsiones, ideas de suicidio, síncope, urticaria, rash vesiculobuloso (37).

• **Contraindicaciones:**

Se contraindica el uso de las siguientes drogas con el atazanavir debido a las potenciales interacciones a nivel de CYP450:

- _benzodicepinas, como el midazolam y el triazolam
- _derivados de la érgota: ergotamina, ergonovina
- _agentes de la motilidad del TGI: cisaprida
- _neurolépticos: pimozida (12).

• **Precauciones**

El atazanavir se metaboliza por la vía hepática y tiene múltiples interacciones medicamentosas. En cada envase del producto aparece una lista de los medicamentos que no deben ser utilizados, el paciente debería de ser informado de esta lista (37).

Uso con precaución con medicamentos que se metabolizan vía CYP3A4 o y/o por UGT1A1 (muchos están contraindicados). Sustratos adicionales del CYP3A4 incluyen los bloqueadores de los canales de calcio, los inmunosupresores y el sildenafil (37).

El atazanavir puede bloquear el intervalo P-R, uso con precaución en pacientes anormalidades de la conducción preexistentes o con medicación que prolongue la conducción A-V (con algunos de estos agentes se requiere ajuste de dosis). Puede exacerbar la disfunción hepática preexistente; uso con precaución en pacientes con hepatitis B o C y en pacientes con cirrosis (37).

Durante la terapia con atazanavir puede ocurrir comúnmente una elevación asintomática de la bilirrubina (no conjugada). Si ocurre una elevación de los niveles de transaminasas, es necesario evaluar si existe una causa alterna que produzca tal incremento (37).

Uso con precaución en pacientes con hemofilia A o B; ya que, se ha reportado un incremento en el sangrado durante el uso de la terapia con el inhibidor de proteasa. Se reporta en pacientes que reciben terapia con inhibidores de la proteasa: cambios en la tolerancia a la glucosa, hiperglicemia, exacerbación o inicio de la diabetes mellitus. Puede ser asociado con cambios en la redistribución de la grasa (atrofia facial, engrosamiento de los senos) (37)

No se ha establecido las dosis óptimas en pacientes pediátricos, no se use en pacientes menores de 3 meses debido al riesgo de sufrir kernicterus (37).

• **Interacciones:**

Las siguientes son algunas de las drogas que NO deben administrarse junto con el Reyataz®:

_Antimicobacterianos (Rifampicina): Se ven disminuidas las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva de la mayoría de inhibidores de proteasa en un 90%, lo que resulta en una disminución de la acción terapéutica y el desarrollo de resistencia (12).

_Antineoplásicos (Irinotecan): El atazanavir interfiere en el metabolismo del irinotecan lo cual aumenta la toxicidad del último (12).

_Benzodiacepinas (Midazolam y triazolam): **contraindicado** debido a los potenciales efectos adversos que se pueden presentar como una sedación aumentada y depresión respiratoria (12).

_Bloqueadores de canales de calcio (Bepridil): Potenciales efectos adversos serios (12).

_Derivados de la ergotamina: **contraindicado** debido a los potenciales efectos adversos, como por ejemplo, la toxicidad de la ergotamina caracterizado por vasoespasmo periférico e isquemia en las extremidades y otros tejidos (12).

_Agentes de la motilidad gastrointestinal (Cisaprida): **contraindicado** por los potenciales efectos adversos como las arritmias cardíacas (12).

_Estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) (lovastatina, simvastatina): reacciones serias potenciales como la rhabdomiolosis (12).

_Neurolépticos como la pimozida: **contraindicado** por potenciales efectos adversos como las arritmias cardíacas (12).

_Inhibidores de la proteasa (indinavir): tanto el indinavir como el atazanavir están asociados con una hiperbilirrubinemia indirecta. No se ha estudiado la combinación de ambas drogas, por lo que su uso conjunto no se recomienda (12).

_Inhibidores de la bomba de protones: No se recomienda el uso concomitante pues se esperaría una disminución en los niveles plasmáticos del atazanavir y por tanto de su efecto terapéutico (12).

_Fitoterapia, Hierba de San Juan o *Hipericum perforatum*: no se deben administrar juntos pues se espera una disminución en los niveles plasmáticos del atazanavir, lo cual puede resultar en una disminución de su concentración y el desarrollo de resistencia (12).

- **Información para el paciente**

_El Reyataz® no cura la infección por HIV(+) o SIDA y aun en tratamiento con el medicamento, el paciente aún está propenso a presentar infecciones oportunistas

_Tomar el medicamento siempre con alimentos.

_No utilizar en menores de 16 años (12).

CAPITULO VI

Vacunación: ¿Qué camino se ha recorrido y hacia donde vamos?

El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) es notorio por su capacidad para evadir el sistema inmune (7).

Recordemos que para que el virus pueda introducir su material genético (RNA) a la célula del huésped es necesario que se una con el receptor CD4 (+) para que se produzca luego de la adherencia y la fusión. Para que esta unión con el receptor CD4(+) se de existen unas glicoproteínas que son las que reconoce el receptor, básicamente la gp 120 (3).

Como se aprecia en la figura #7 en el primer recuadro a la izquierda, esa gp120 se une al CD4(+) (la CCR5 que observa en amarillo, es la otra molécula accesoria que facilita el proceso de adherencia) y así comienza el proceso de replicación para posteriormente liberar nuevos virus HIV (7).

La idea de una vacuna es tratar de que esa unión entre gp120 y CD4 no se de, esto ocurriría por medio de un anticuerpo que se una a la gp120 y por tanto, la vuelva incapaz de unirse con el CD4 (+), como se ve en el recuadro del medio, con lo cual se bloquearía la infección.

El problema radica en que los 2 anticuerpos que existen **NO** son muy flexibles y la gp120 es inusualmente muy flexible, por tanto la gp120 “evade” con mucha facilidad al anticuerpo y por tanto la unión con el CD4 siempre se termina dando, como se observa en el recuadro derecho donde el “anticuerpo impotente” no logra evitar esa unión (7).

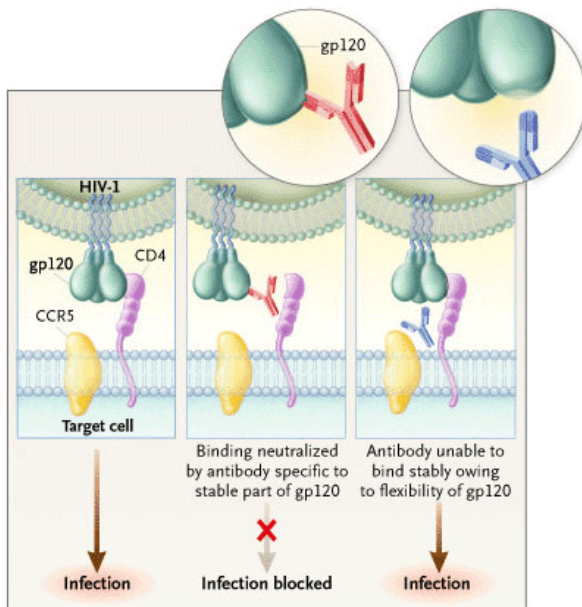


Fig # 7

Posibilidad de una vacuna contra el HIV por medio de anticuerpo que impidan la unión de la gp120 y el CD4 (7)

CAPITULO VII

Generalidades de la prevención del HIV

Se están perfeccionando múltiples estrategias para inducir inmunidad protectora en personas no infectadas por el HIV. Entre los posible inmunógenos se incluyen virus muertos completos y virus vivos atenuados, proteínas y péptidos del HIV obtenidos con técnicas de ingeniería genética y otros virus modificados genéticamente para que expresen proteínas del HIV (1).

El contacto sexual con un portador de HIV sigue siendo la causa más común de transmisión. La educación para evitar prácticas sexuales inseguras, mediante disminución del número y la frecuencia, evitación de las prácticas de alto riesgo (por ejemplo el coito anal) y uso de protección de barrera, como los preservativos representa el aspecto clave de la intervención. El empleo correcto y continuo de preservativos disminuye el riesgo de transmisión del HIV (1).

La prueba de anticuerpos contra el HIV debe ser ofrecida a todas las mujeres embarazadas. Las mujeres infectadas deben retrasar la concepción por lo menos hasta que se estudie mejor el tratamiento de la infección durante el embarazo (1)

Los usuarios de drogas parenterales deben conocer los riesgos de compartir las agujas. Desde un punto de vista ideal, esa instrucción se debe combinar con rehabilitación y tratamiento de la dependencia de drogas (1)

Las personas con alto riesgo de contagio, incluso aquellas con resultados negativos de las pruebas de anticuerpos contra el HIV, no deben donar sangre ni órganos para transplante, dado el pequeño riesgo de que hayan sido infectadas recientemente y de que la negatividad de los anticuerpos sea sólo transitoria (1).

El aislamiento de los pacientes hospitalizados con infección por HIV resulta innecesario, excepto cuando sus infecciones secundarias (como la tuberculosis demostrada o sospechada) son contagiosas. Las superficies contaminadas con sangre u otros líquidos corporales deben ser limpiadas y desinfectadas. El **HIV es inactivado con facilidad por el calor y por muchos desinfectantes, entre ellos peróxido, alcoholes, fenólicos e hipoclorito**. Los líquidos corporales y los tejidos de pacientes infectados por el HIV se deben manipular con cuidado extremo (1).

Los profesionales médicos y odontológicos deben usar guantes para examinar a todos los pacientes, si cabe la posibilidad de contacto con sus mucosas u otras superficies húmedas. Como los accidentes con objetos punzantes son frecuentes, los trabajadores sanitarios deben aprender a evitarlos (1).

Prevención primaria

Hasta que la vacunación sea una realidad, la prevención de la infección por HIV depende de precauciones eficaces en las prácticas sexuales y el uso de drogas intravenosas, estudios de detección de productos sanguíneos y prácticas de control de la infección en instituciones de atención a la salud. Una de las funciones de los médicos es aconsejar a los pacientes HIV-negativos respecto a cómo evitar la exposición al HIV. Se les debe recomendar a los pacientes no intercambiar líquidos corporales a menos que tengan una relación monógama mutua de plazo largo, con alguno que tenga pruebas negativas de anticuerpo al HIV y no se haya comprometido en sexo inseguro, durante al menos seis meses antes o en cualquier momento después del estudio negativo. (2)

El **único medio eficaz de prevención es el preservativo**; protege tanto a hombres como a mujeres y el contagio se puede hacer por medio del esperma y secreciones uretrales, vaginales y vulvares; también se transmite por medio de sangre o derivados hematínicos contaminados y por transmisión perinatal (18).

Sólo se deben usar condones de látex con lubricante hidrosoluble. Se debe informar a los pacientes que los condones no son 100% eficaces. Los pacientes deben familiarizarse con el uso de condones, incluso, de modo específico, aconsejar que los condones deben usarse en toda ocasión. Aunque el coito anal es la práctica sexual de mayor riesgo en la transmisión del HIV, también están demostradas seroconversiones con el coito vaginal y bucal; por tanto, se deben utilizar condones cuando se lleven a cabo estas actividades. Las mujeres al igual que los varones deben entender cómo usar los condones y estar seguras de que sus parejas los usan de manera adecuada. (2)

Las personas que utilizan drogas intravenosas deben tener cuidado de no intercambiar agujas u otros accesorios. Cuando no haya agujas estériles disponibles, los blanqueadores parecen inactivar al HIV y deben utilizarse para lavar las agujas.

En el hospital, las preocupaciones acerca de la infección hospitalaria han llevado a la recomendación de precauciones universales con los líquidos corporales. Esto abarca el uso riguroso de guantes cuando se maneja cualquier líquido corporal y la adicción de bata, tapabocas y lentes para procedimientos que puedan resultar en diseminación de gotas o salpicaduras.

Se están perfeccionando múltiples estrategias para inducir inmunidad protectora en personas no infectadas por el HIV. Entre los posibles inmunógenos se incluyen virus muertos completos y vivos atenuados, proteínas y péptidos del HIV obtenidos con técnicas de ingeniería genética (p ej. de la envoltura del virus) y otros virus modificados genéticamente para que expresen proteínas del HIV. Estos trabajos se ven dificultados por la falta de un marcador medible de inmunidad protectora, como los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna contra la poliomielitis, o de un modelo animal conveniente. (1)

El virus de HIV no se transmite durante los actos cotidianos, por simple contacto profesional o escolar, apretones de mano, servicios sanitarios públicos, duchas o piscina públicas, por alimentos, tos, estornudos, mosquitos u otros insectos, por eso los enfermos de SIDA no deben aislarse del resto de personas (18).

En algunos adultos la enfermedad puede tardarse **hasta 10 años después del contagio**, por tanto debe tenerse cuidado con el contagio “oculto” en el período clínico latente (18).

Prevención secundaria

No se conoce el porcentaje de personas infectadas por HIV que por último evolucionara hacia el SIDA; sin embargo, estudios cohortes de personas con datos comprobados de seroconversión demuestran que casi 50% de las personas seropositivas no tratadas progresa hacia SIDA en el transcurso de 10 años. El riesgo de desarrollar SIDA se correlaciona de manera inversa con la cuenta de CD4(+) T; más de 80% de los pacientes con una cuenta de CD4(+) T menor a 200 células/ μ L desarrolla SIDA en el transcurso de tres años. Una cuenta de células CD4(+) T menor de 50 células/ μ L es también una marca importante en la historia natural de la enfermedad, ya que la mayor parte de las muertes se presentan con cuentas que caen por debajo de este valor. (2)

Hay pruebas sustanciales de que la intervención médica con regímenes antirretrovirales y profilácticos pueden prevenir las infecciones oportunistas y mejorar la supervivencia. (2)

Debido a la ocurrencia mayor de tuberculosis en pacientes infectados por HIV, todos estos enfermos deben someterse a prueba de DPP (derivado proteínico purificado). (2)

El aislamiento de los pacientes hospitalizados con infección por HIV resulta innecesario, excepto cuando sus infecciones secundarias (como la tuberculosis demostrada o sospechada) son contagiosas. Las superficies contaminadas con sangre u otros líquidos corporales deben ser limpiadas y desinfectadas. El HIV es inactivado con facilidad por el calor y por muchos desinfectantes, entre ellos peróxido, alcoholes, fenólicos e hipoclorito. Los líquidos corporales y los tejidos de pacientes infectados por el HIV se deben manipular con cuidado extremo. (1)

Los pacientes con infección por HIV tienen mayor riesgo de activación de sífilis y progresión hacia sífilis terciaria a pesar del tratamiento estándar. (2)

Los individuos infectados con HIV deben recibir asesoría en lo que se refiere al sexo seguro. Debido al riesgo de transmisión, deben ponerse al tanto del uso de condones en el coito, incluso durante el sexo oral. Las mujeres infectadas con HIV pueden utilizar recubiertas de látex como diques para uso dental (disponibles en los almacenes para dentistas) para evitar que sus parejas tengan contacto directo con las secreciones vaginales. Se debe recomendar el tratamiento de la farmacodependencia para aquellas personas que utilicen tales sustancias. Se les debe advertir que eviten consumir carne o huevos crudos para evitar infecciones por *Toxoplasma*, *Campylobacter* y *Salmonella*.

Debido al impacto emocional de la infección por HIV y la enfermedad subsecuente, muchos pacientes se benefician con la ayuda psiquiátrica. (2)

Cuadro #5. Consejo para la prevención de la transmisión del HIV

- Es necesario evitar cualquier contacto entre la sangre propia y la de otros. Un toxicómano, incapacitado para deshabituarse, deberá usar únicamente sus propias jeringuillas y no prestarlas a nadie.
- Hay que adoptar una actitud responsable hacia el sexo, lo que implica o bien, una buena relación exclusiva y estable con una pareja sana y estrictamente fiel, o bien utilizar sistemáticamente preservativos. Hay que evitar a cualquier precio “jugar a la ruleta rusa”. Un único contacto (a veces el primero) es suficiente para contraer la enfermedad.
- Hay que señalar que en el caso de la mujer, la sangre menstrual combina los 2 riesgos, sangre/sexo.
- La leche materna transmite el virus; la lactancia está absolutamente contraindicada en las madres seropositivas.
- La saliva, las lágrimas y en general todo los líquidos corporales y las deyecciones pueden contener el HIV de un sujeto contaminado, sin embargo para que el contagio sea posible es preciso que los contactos con el producto contaminado sean prolongados.
- Los mosquitos no son transmisores (18)

Riesgo de HIV para los profesionales de atención a la salud

El personal de salud que presenta exposición ocupacional a sangre se encuentra en riesgo de infección por HIV. La prevención de la exposición con sangre, a través de prácticas seguras, precauciones de barrera, dispositivos de agujas más seguros, y otras innovaciones, son la mejor manera de prevenir una infección por HIV y otros patógenos similares (27)

Se considera que la exposición es de alto riesgo en los siguientes casos:

- Inoculación profunda con aguja que contiene sangre visible, insertada previamente en arteria o vena del paciente fuente
- Exposición a sangre con carga viral elevada (primoinfección o SIDA avanzado) (28).

En diciembre de 2001, el Centro de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) de los Estados Unidos habían recibido reportes voluntarios de 57 casos documentados de seroconversión de HIV temporalmente asociados con exposición ocupacional al HIV entre al personal de salud de los Estados Unidos. Debido a que no existe una cura o una vacuna efectiva para el SIDA, el óptimo cuidado post-exposición, incluyendo la administración de drogas antiretrovirales para prevenir la infección por HIV, sigue siendo prioridad para proteger el personal de salud (27). En casos de exposición de alto riesgo se recomienda el uso de medicamentos antiretrovirales. Si la exposición no es de alto riesgo, el ofrecer o no profilaxis debe individualizarse en cada caso (28).

Las heridas percutáneas, usualmente ocasionadas por agujas hollow-bore, es la manera más común de la transmisión ocupacional de HIV. Los médicos en los departamentos de emergencia, clínicas de cuidados agudos y otros centros de atención primaria deben estar equipados para valorar una potencial transmisión de HIV posterior a la exposición con sangre y deben determinar la necesidad de tratamiento y pruebas por realizar. Tales médicos deben ser capaces de administrar tratamiento post-exposición inmediato cuando sea indicado y referir personas expuestas para un apropiado cuidado y consejo médico (27).

Factores por considerar al elegir un tratamiento para un trabajador de cuidado de salud expuesto, incluyen: el riesgo de infección por HIV, el beneficio esperado con el tratamiento antiretroviral, los riesgos asociados con el tratamiento propuesto y la posibilidad de que las cepas infectantes sean susceptibles al régimen antiretroviral utilizado (27).

No se conoce cuál régimen de tratamiento antiretroviral para personas expuestas es el más efectivo ni el más seguro, así como tampoco cuál es la duración óptima del mismo. Usualmente se aconseja una combinación de tres o más antiretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV, pero no hay evidencia clínica que tal combinación sea más efectiva en prevenir la infección después de la exposición ocupacional que un tratamiento con una sola droga. (27).

Las guías del Current Public Health Service recomiendan que un régimen de cuatro semanas con dos drogas (zidovudina y lamivudina, lamivudina y estavudina, o estavudina y didanosina) debe iniciarse tan pronto como sea posible luego de exposición con HIV por vía percutánea o a través de mucosas. Si la persona origen resulta ser HIV negativo, el tratamiento debe ser discontinuado. Se especifica que cuando la herida está asociada con un riesgo elevado de infección, debe asociarse otra droga al régimen. El indinavir o nelfinavir son recomendados como una buena opción cuando una tercera droga está indicada. El efavirenz y abacavir también son considerados como drogas muy provechosas cuando se debe incluir una tercera. Los regimenes con tres drogas no están recomendados para todas las personas expuestas, ya que una tercera droga incrementa la probabilidad de efectos adversos durante las cuatro semanas y el tratamiento puede no ser completado (27).

Otras fuentes bibliográficas reportan la existencia de dos principales estrategias para tratar la exposición ocupacional con sangre. La primera es suministrar **tratamiento empírico con dos o más antiretrovirales** a menos que información adicional (por ejemplo: una detallada descripción de la exposición) sugiera que este tratamiento no está garantizado. La segunda estrategia es conducir a una valoración completa de la exposición (incluyendo un examen de HIV en el paciente origen si la infección por HIV no ha sido diagnosticada) y entonces iniciar un tratamiento antiretroviral sólo si la exposición posee un riesgo de transmisión por HIV (27). La pauta recomendada de tratamiento es **2 NRTI's** (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa) + **1 PI** (inhibidor de proteasa), por ejemplo zidovudina + lamivudina + indinavir; el tratamiento debe comenzarse precozmente, preferiblemente iniciar en las 1-2 horas postexposición y mantenerse por 4 semanas (23).

En Estados Unidos, la **zidovudina ha sido recomendada por la FDA como quimioprofiláctico para el personal asistencial, después de su exposición al HIV**. La zidovudina, combinada con otros inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, ha producido mayor beneficio clínico que sola. Su administración a personal asistencial poco después de su exposición a líquidos corporales contaminados puede evitar la transmisión de HIV (3).

Se recomienda pruebas de HIV en personas expuestas tan pronto como sea posible y periódicamente durante los primeros 6 meses luego de exposición. La prueba apropiada para detectar nuevas infecciones es un inmunoensayo enzimático para anticuerpo de HIV. No se recomiendan pruebas que detectan RNA de HIV en plasma por la alta frecuencia de resultados falsos positivos. Se recomienda monitoreo de laboratorio, incluyendo un conteo sanguíneo completo y pruebas de función hepática y renal. El cuidado post-exposición debe también tratar los riesgos de infección con virus hepatitis B y hepatitis C (27).

Riesgo de transmisión por HIV

Un paciente cuya sangre u otro fluido corporal esté involucrado en una exposición ocupacional debe ser evaluado para determinar la posibilidad de infección por HIV. El intervalo entre el comienzo de la viremia y la detección del anticuerpo del HIV, con el uso de inmunoensayos enzimáticos para HIV, es de unos pocos días como máximo. Por lo tanto, si el resultado de una prueba confiable de HIV en el paciente origen es negativo, el riesgo de transmisión se asume que es cero, a menos que el paciente tenga factores de riesgo de infección y los hallazgos clínicos sean compatibles con una infección aguda por HIV (por ejemplo, fiebre, faringitis, rash, linfadenopatía y malestar) (27).

Información reunida de varios estudios prospectivos de personal de salud sugieren que el riesgo promedio de transmisión de HIV es aproximadamente 0.3% (95% intervalo de confianza, 0.2 a 0.5) luego de una exposición percutánea con sangre infectada por HIV, y de aproximadamente 0.09% (95% intervalo de confianza, 0.006 a 0.5) luego de exposición por mucosas. El CDC encontró que el riesgo de transmisión por HIV en trabajadores de la salud fue mayor cuando el instrumento que causó la herida fue visiblemente contaminado con sangre, cuando el instrumento había sido utilizado para inserción dentro de una vena o arteria, cuando el instrumento había causado una herida profunda, o cuando el paciente origen había muerto en los dos meses anteriores a la exposición (27).

En estudios prospectivos las agujas para suturar no han sido implicadas como fuente de infección, sin embargo, se han reportado infecciones por HIV entre personal de cirugía, y las agujas para suturar son una fuente potencial de tal infección. La exposición de la piel intacta con sangre contaminada no ha sido identificada como riesgo de transmisión por HIV (27)

Beneficios del tratamiento quimioproláctico

Una convergencia de evidencia indirecta sugiere que el **tratamiento con drogas antiretrovirales casi inmediato a la exposición ocupacional al HIV reduce el riesgo de infección** (27).

En un estudio caso-control retrospectivo de personal de salud realizado por el CDC, el tratamiento post-exposición con zidovudina fue asociado con un 81% de reducción (95% intervalo de confianza, 43 a 94) en el riesgo de infección por HIV. Sin embargo, no hay información de pruebas randomizadas o controladas para evaluar la eficacia y efectividad de profilaxis post-exposición entre el personal de cuidado de salud (27).

Aunque esta información es alentadora, está claro que la protección no es absoluta. Se han reportado 22 casos de infección por HIV en el personal de cuidado de salud en Estados Unidos y otros lugares, a pesar del tratamiento antiretroviral post-exposición, que incluyó en algunos casos dos o más antitretrovirales (27).

Riesgos asociados con tratamiento quimioproláctico

Todos los agentes antiretrovirales están asociados con efectos adversos, especialmente síntomas gastrointestinales. Existe información que indica que cerca del 50% del personal de cuidado de salud reporta efectos adversos al tomar antiretrovirales profilácticamente, y que cerca de un tercio abandona el tratamiento como resultado. La mayoría de estos síntomas no son serios y pueden ser controlados. Los regímenes profilácticos que incluyen tres drogas son más agresivos en cuanto a efectos adversos y discontinuación del tratamiento que los que incluyen solamente dos drogas. Se han reportado nefrolitiasis, impedimento del movimiento muscular ocular, hepatitis, hiperglicemia y pancitopenia, entre otros. De marzo 1997 a septiembre 2000, la FDA recibió reportes de 22 personas con uno o más efectos adversos relacionados con el uso de nevirapina como profiláctico contra la infección por HIV. Hubo 12 casos de hepatotoxicidad (uno de los cuales ameritó transplante de hígado), 14 casos de reacciones en la piel (incluyendo un caso documentado y dos posibles casos de síndrome Stevens-Johnson) y un caso de rabdomiólisis. Por estas razones la nevirapina no es recomendada para profilaxis. El efavirenz no es recomendado durante el embarazo porque se han observado efectos teratogénicos. El indinavir no es recomendado al final de embarazo por el riesgo de hiperbilirubinemia en recién nacidos (27).

Resistencia de los antiretrovirales

Un estudio de exposición ocupacional conducido en 7 lugares en Estados Unidos en 1998 y 1999, mostró que 16 de 41 personas origen cuyo genoma viral HIV fue secuenciado, tenían mutaciones asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa. La resistencia a los antiretrovirales es más común en pacientes con progresión clínica de la enfermedad, pacientes con títulos plasmáticos elevados de RNA de HIV, con un descenso en el conteo de linfocitos T CD-4 o con una combinación de estos (27).

Prevención

Los profesionales médicos y odontológicos deben usar guantes para examinar a todos los pacientes, si cabe la posibilidad de contacto con sus mucosas u otras superficies húmedas. Como los accidentes con objetos punzantes son frecuentes, los trabajadores sanitarios deben aprender a evitarlos. (1)

El esfuerzo por reducir los piquetes accidentales debe enfocarse a evitar volver a tapar las agujas y, siempre que sea posible, hacer procedimientos invasores bajo circunstancias controladas. El riesgo de transmisión del HIV por un piquete de aguja con sangre de paciente infectado por este virus es de 1:250. El riesgo por contacto con alguna mucosa es demasiado bajo para cuantificarse. (2)

Prevención de la transmisión perinatal de HIV

(Ver información más detallada en el capítulo III, pág 38)

La prueba de anticuerpos contra el HIV debe ser ofrecida a todas las mujeres embarazadas. Las mujeres infectadas deben retrasar la concepción por lo menos hasta que se estudie mejor el tratamiento de la infección durante el embarazo. Se estima que el riesgo de transmisión al feto en la gestación, el parto o el postparto es de 30-50%, pero la zidovudina (ZDV o AZT) disminuye por sí sola el riesgo de infección durante el parto en un 66%, y se considera posible que las combinaciones de fármacos sean aún más eficaces. Dado el riesgo bajo, aunque real, de transmisión incluso con tratamiento, y la incertidumbre sobre los efectos de los fármacos en el feto, la terminación del embarazo puede constituir una alternativa para mujeres infectadas por el HIV. (1)

Como cerca de la mitad de las infecciones fetales en las mujeres que no amamantan se presentan poco antes o durante el proceso de nacimiento, la zidovudina debe administrarse siempre que una mujer comienza cuidados perinatales, aún cuando no haya iniciado el tratamiento en el segundo trimestre. Se piensa que el amamantamiento aumenta la tasa de transmisión de 10 a 20%, y debe evitarse. (2)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beers M y Berkow R (editors). Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. 10 edición. Merck and Co. Inc. Ediciones Harcourt S.A. 1999.
2. Tierney L. Manual de Diagnóstico y Tratamiento. México D.F.: Manual Moderno; 1998.
3. Hardam J, Limbird L. Editores. Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 10a Edición. México. McGrawHill. 2003.
4. The Panel of clinical Practices for Treatment of HIV. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-Infected adults and adolescents. Ann Inter Med. 2002; 137 (5): 381-433. Idis # 490044
5. Glossary of HIV/AIDS-Related Terms. 4 edición. HIV/AIDS Treatment Information Service. 2002.
6. Sepkowitz, K. AIDS-The first 20 years. NEJM. 2003; 344 (23): 1764-1772. June 7, 2001.
7. Phimister E. In search of a better HIV vaccines – The heat is on. NEJM. 2003; 348:7. February 13, 2003.
8. Lacy C, Armstrong L, Goldman M y Lance L. Drug Information Handbook 2002-2003. 10ª edición. Edición Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. USA.
9. Caja Costarricense De Seguro Social Departamento de Farmacoterapia Comité de Farmacoterapia. Lista Oficial de Medicamentos. San José, Costa Rica: Departamento Servicios de Apoyo C.C.S.S.; 2002
10. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Ministerio de Sanidad Y Consumo: Madrid, España; 2001.
11. Página oficial de la FDA www.fda.gov
12. Página oficial del Reyataz® www.reyataz.com
13. Steinbrook R. HIV infections-a new drug and new costs. NEJM. 2003; 348(22): 2171-2172.
14. Lalezari J, Henry K, O’Hearn M et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. NEJM. 2003; 348:2175-2185.

15. Rainey P. HIV drug interactions: the good, the bad and the other. Ther Drug Monit. 2002; 24(1): 26-30. Idis # 478905
16. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. 6 edición. Lippincott Williams & Wilkins.2002.
17. Gilbert D, Moellering R, Sande M. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy.33 edición. Antimicrobial Therapy Inc. 2003.
18. Belon JP. Manual de Consejos en la Farmacia. 2 edición. Masson. España. 2002.
19. Merck Sharp & Dohme. Instructivos para el Pacientes No1-No6.
20. The Panel of Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Health and Human Services. Guidelines for using antiretroviral agents in HIV-Infected adults and adolescents. July 14, 2003. Disponible en www.aidsinfo.nih.gov
21. Pneumocystis Pneumonia-Los Angeles. MMWR. 1981; 30:250-252. Idis # 131596
22. Coffey S. Comprehensive Guideline Summary. AETC Nacional Resource Center. July 2003. Disponible en www.aidsinfo.nih.gov
23. Takemoto C, Hodding J y Kraus D. Pediatrics Dosage Handbook 1999-2000. 6 edición. Edición Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. USA.
24. Sweetman S. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Edition. London, England. The Pharmaceutical Press. 2002.
25. Drug Information for the Health Care Professional (USP:DI). Volumen I. 2003. 23st Edition. Massachusettes, USA. Rand Mc Nally.
26. Mofenson L. US Public Health Service Task Force recommendation for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR. 2003. 51 (RR-18): 1-19. Idis # 498155.
27. Gerberding J. Occupational Exposure to HIV in Health Care Settings. NEJM; 2003. 348: 826- 833.
28. Villa L. Editor. Medimecum, Guía de Terapia Farmacológico. 2002. Adios Internacional. España.
29. Coleman C, Musai B y Ross J. Enfuvirtide: The first fusion inhibitor for the treatment of patients with HIV-1 infection. Formulary. 2003; 38: 204-222. Idis # 497785.

30. Capparellie E V, Englund J A, Connor J D. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Zidovudine en HIV-infected Infants and Children. J Clin Pharmacol. 2003; 43 (2): 133-140. Idis # 494422
31. King JR, Acosta E P, Chadwicke E, Yogev R. Evaluation of múltiple drug therapy in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. Pediatric Infect Dis J. 2003; 22 (3): 239-244. Idis #496554
32. Treluyer J M, Chappuy H, Rey E, Blanche S, Pons G. The Pharmacology of antiretroviral drugs in pediatric patients. Curr Ther Res. 2002; 63(10): 682-694. Idis #490000.
33. Burr C, Cooper E, Dashefsky B, Grubman S. Antiretroviral Therapy and Medical Management of Pediatric HIV Infection. Pediatrics. 1998; 102(411): 1005-1062. Idis #416709.
34. Reglamento de Ley General del SIDA. Facilitado por Asociación Rotaria 3H. San José, Costa Rica
35. Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica. Ley General sobre el VIH-SIDA. Facilitado por Facilitado por Asociación Rotaria 3H. San José, Costa Rica
36. Página oficial del Ministerio de Salud www.netsalud.sa.cr
37. Lacy C, Armstrong L, Goldman M y Lance L. Drug Information Handbook 2003-2004. 11ª edición. Edición Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. USA. Versión PALM-OS.
38. USAID y The Synergy Project. El VIH y el SIDA en Costa Rica. Febrero, 2002. www.usaid.gov