

Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas que Viven con el VIH/SIDA

México 2003-2004

México 2004

Secretaría de Salud

Centro Nacional para la
Prevención y Control del VIH/SIDA
CENSIDA

Calzada de Tlalpan N° 4585, 2° piso
Col. Toriello Guerra, C.P. 14050
México, D.F.

www.salud.gob.mx/conasida

Guía de Manejo Antirretroviral de las
Personas que Viven con el VIH/SIDA

Impreso y hecho en México
Printed and Made in Mexico

ISBN 970-721-012-5

PORTADA:
“Las Proporciones Humanas”,
Leonardo Da Vinci, c. 1492

Para la reproducción parcial o total de esta Guía será necesario contar con la autorización por escrito de la Dirección General del Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA (CENSIDA).

Secretaría de Salud

DR. JULIO FRENK MORA
Secretario de Salud

DR. ROBERTO TAPIA CONYER
Subsecretario de Prevención
y Protección de la Salud

DR. JORGE SAAVEDRA L.
Director General del Centro Nacional
para la Prevención y Control del VIH/SIDA
CENSIDA



**Para Calidatel
es importante
escucharte**

Llama al
01 800 10 888 69

Para el D.F y
área metropolitana

52 78 64 24

*Para atenderte
y darte una respuesta.*

¿Desabasto de Antirretrovirales?

Repórtelo

desabasto@salud.gob.mx

Autoras y Autores

COORDINADORES DEL COMITÉ DE ATENCIÓN INTEGRAL

DR. LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ
Instituto Nacional de la Nutrición y
Ciencias Médicas Salvador Zubirán

LIC. HUGO ESTRADA
FRENPAVIH (finado)

SECRETARIA TÉCNICA DEL COMITÉ DE ATENCIÓN INTEGRAL

DRA. GRISELDA HERNÁNDEZ TEPICHÍN
Centro Nacional para la Prevención
y Control del VIH/SIDA

MÉDICAS Y MÉDICOS DEL GRUPO DE TRATAMIENTO EN ADULTOS

DR. CARLOS LÓPEZ MARTÍNEZ
Clínica Especializada Condesa
Secretaría de Salud del Gobierno del DF

DRA. CARMEN VARELA TREJO
Centro Nacional para la Prevención
y Control del VIH/SIDA

DR. EDDIE ANTONIO LEÓN JUÁREZ
Centro Nacional para la Prevención
y Control del VIH/ SIDA

DR. EDUARDO VÁZQUEZ VALLS
Laboratorio de Inmunodeficiencia y Retrovirus
Centro de Investigaciones de Occidente
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. JAVIER ROMO GARCÍA
Centro Nacional para la Prevención
y Control del VIH/ SIDA

DR. JUAN SIERRA MADERO
Instituto Nacional de la Nutrición y
Ciencias Médicas Salvador Zubirán

DRA. LETICIA PÉREZ SALEME
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. MARIO JÁUREGUI CHIU
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales
de los Trabajadores del Estado

DR. SIGFRIDO RANGEL FRAUSTO
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

DRA. VERÓNICA GAONA FLORES
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

**MÉDICAS Y MÉDICOS DEL GRUPO
DE TRATAMIENTO EN NIÑAS Y NIÑOS**

DR. GERARDO PALACIOS S.
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. JAVIER ORTIZ IBARRA
Instituto Nacional de Perinatología
Secretaría de Salud

DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
Instituto Nacional de Pediatría
Secretaría de Salud

DR. MIGUEL CASHAT CRUZ
Hospital Infantil de México
Secretaría de Salud

DRA. NORIS PAVIA RUZ
Unidad de Medicina Experimental
Hospital General de México
UNAM

DR. UBALDO RAMOS ALAMILLO
Centro Nacional para la Prevención
y Control del VIH/SIDA

SOCIEDAD CIVIL

JOSÉ MÉNDEZ LÓPEZ
REPRESENTANTE DEL FRENPAVIH

DRA. LAURA BELTRÁN
CAPPSIDA / REDSIDA

PROF. LUIS ADRIÁN QUIROZ
VANMPAVIH O. B. C.

DR. MANUEL FEREGRINO GOYOS
CITAID / REDSIDA

LIC. MARCO A. BASURTO F.
VANMPAVIH O. B. C.

LIC. MARTÍN LUNA SAMANO
CAPPSIDA

DR. TIRSO CLEMADES
FMLS / REDSIDA

DIRECCIÓN EDITORIAL
DRA. PATRICIA URIBE ZÚÑIGA

COORDINACIÓN TÉCNICA
DRA. GRISELDA HERNÁNDEZ TEPICHÍN
DR. JAVIER ROMO GARCÍA

COORDINACIÓN EDITORIAL
JOSÉ GARCÍA FRÍAS

DISEÑO EDITORIAL Y DE PORTADA
D.G. MARISELA CALDERÓN PÉREZ

APOYO EDITORIAL
MARÍA DE LA LUZ SÁNCHEZ ALCÁNTARA

ÍNDICE

Presentación	11
1. Tratamiento Antirretroviral en Adultos	13
1.1 Criterios para Inicio de Tratamiento	13
1.2 Esquema de Tratamiento en Pacientes con Infección Crónica por el VIH sin Tratamiento Previo	18
1.3 Criterios de Cambio de Tratamiento por Falla Terapéutica	45
1.4 Esquema de Tratamiento Después de Falla Terapéutica al Primero	50
1.5 Esquemas de Tratamiento de Rescate en Pacientes con Falla Terapéutica al Segundo o Subsecuentes	57
1.6 Uso de Pruebas de Resistencia en el Manejo del Tratamiento	60
1.7 Apego al Tratamiento	66
1.8 Atención y Tratamiento de la Exposición Ocupacional al VIH en las y los Trabajadores de la Salud	79
1.9 Profilaxis de las Infecciones Oportunistas	91

1.10	Tratamiento en las y los Pacientes Coinfectados con el VIH y los Virus de las Hepatitis B y C	100
2.	Tratamiento Antirretroviral en Niñas y Niños	105
2.1	Criterios para Inicio de Tratamiento en Niñas y Niños	105
2.2	Esquema de Tratamiento Inicial en Niñas y Niños	113
2.3	Criterios de Cambio de Tratamiento por Falla Terapéutica en Niñas y Niños	123
2.4	Esquemas de Tratamiento por Falla Terapéutica en Niñas y Niños	127
3.	Tratamiento Antirretroviral en Mujeres	131
3.1	Esquemas de Tratamiento en el Embarazo	131
3.2	Lactancia	140
	Glosario de Abreviaturas y Conceptos	142
	Bibliografía Recomendada	145

PRESENTACIÓN

A más de 20 años de la primera descripción del SIDA en el mundo, el panorama ha cambiado de manera importante.

Los conocimientos de la estructura molecular y la etiopatogenia del VIH han evolucionado marcadamente y han permitido contar con nuevos medicamentos con diferentes mecanismos de acción para detener su avance en el organismo humano, sin embargo, la brecha entre el mundo industrializado y los países en vías de desarrollo tiende cada día más a dividirse en cuanto a posibilidades para diagnóstico, prevención y tratamiento de la infección por el VIH.

El Programa de Acción: VIH/SIDA e ITS 2001-2006, plantea la importancia de brindar una verdadera atención integral para las personas que viven con el VIH/SIDA; con esta finalidad se han ampliado los servicios de detección, así como los servicios de atención especializada para todo el país y se ha logrado contar con una política de distribución gratuita de antirretrovirales para todas las personas que lo requieren, independientemente de su condición de aseguramiento.

Es por esta razón que se hace imprescindible mejorar la calidad de los servicios disponibles, tratar de asegurar los recursos indispensables para mantener la continuidad de los tratamientos, mejorar los procedimientos de compra, distribución y almacenamiento, y mejorar el apego al tratamiento.

La cada vez mayor disponibilidad, de un creciente número de antirretrovirales con más potencia, y la simplificación de los regímenes que favorecen el apego a los mismos, han cambiado radicalmente el pronóstico de las personas que viven con el VIH/SIDA. No obstante, la prescripción inadecuada de estos medicamentos puede resultar muy perjudicial no sólo para la o el paciente, sino también para toda la comunidad afectada

debido a la emergencia de resistencias que complicarán, cada día en mayor medida, el manejo de la enfermedad.

La necesidad de mantener actualizados los conocimientos del personal de salud en esta área es imperativa y de un dinamismo poco común en medicina, por lo que esta actualización se ha limitado al uso de medicamentos antirretrovirales en adultos, embarazadas, así como niñas y niños, además de la profilaxis ante el riesgo ocupacional.

La presente Guía fue elaborada por los grupos de trabajo del Comité de Atención Integral y el grupo de médicos de niñas, niños y adultos, quienes tienen la representación oficial de las instituciones del sector. Las recomendaciones sobre esquemas terapéuticos se hicieron bajo el consenso de todas y todos los participantes.

1. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS

1.1 Criterios para Inicio de Tratamiento

El uso de la terapia antirretroviral (ARV) combinada ofrece beneficios claros sobre la calidad y expectativa de vida de las personas con infección por el VIH, lo que cambió su perspectiva a un padecimiento crónico y tratable. Su manejo tiene similitudes con otras enfermedades crónicas, sin embargo, en la infección por el VIH el tratamiento inicial y su mantenimiento adecuado a lo largo del tiempo tienen una importancia crucial en la evolución y respuesta de la o el paciente a terapias futuras.

Los objetivos de la terapia ARV de inicio son: reducir la carga viral (CV) hasta un nivel no detectable basado en las técnicas moleculares actuales, y mejorar el grado de inmunosupresión, mediante la elevación de las cuentas de células CD4+, ambos durante el mayor tiempo posible. Esto con el fin de mejorar la expectativa y calidad de vida de las personas infectadas.

La posibilidad teórica de erradicación viral es actualmente improbable, por lo que el tratamiento, una vez iniciado, debe mantenerse indefinidamente. El momento óptimo del comienzo de la terapia ARV es, hasta la fecha, tema de discusión.

El inicio de la terapia ARV en etapas tempranas (conteo de linfocitos CD4+ por arriba de 350 células) ofrece beneficios teóricos, aunque el beneficio clínico a largo plazo es cuestionable. Los factores que apoyan un inicio temprano incluyen: suprimir la multiplicación viral al máximo; conservar la función inmunológica antes de que esta se deteriore irreversiblemente; prolongar el bienestar y la vida de la o el paciente; reducir el riesgo de resistencia farmacológica como resultado de la supresión temprana de la multiplicación viral con tra-

tamiento potente; disminuir la fármacotoxicidad al tratar a la o el paciente más saludable; y posiblemente, la disminución del riesgo de transmisión viral.

Estos beneficios se ven limitados por riesgos importantes asociados al uso prolongado del tratamiento, como son: impacto en la calidad de vida de la persona, la posibilidad de un mal apego al tratamiento a largo plazo con el consiguiente desarrollo de resistencia, posibles interacciones farmacológicas, así como la aparición de efectos tóxicos a corto y largo plazo, algunos de ellos reconocidos recientemente (como los eventos cardiovasculares).

La tendencia actual sugiere un inicio más tardío de lo que anteriormente se hacía, aunque sin arriesgar, con un retraso mayor, una recuperación inmunológica adecuada y el desarrollo de eventos relacionados al SIDA que pueden poner en peligro la vida de la o el paciente.

La cuenta de linfocitos T CD4+ y la CV son predictores independientes de la progresión clínica, además de definir el riesgo de padecer infecciones oportunistas y por tanto deben usarse para tomar la decisión de iniciar. Entre ambos marcadores, el primero tiene mayor importancia para la determinación del momento de inicio de ARV.

Los factores que deben considerarse para tomar la decisión de inicio son:

- 1) El deseo y compromiso de la persona de iniciar el tratamiento.
- 2) El grado de inmunodeficiencia existente, determinado por recuento de linfocitos T CD4+.
- 3) El riesgo de progresión de la enfermedad, que se determina con los niveles del ácido ribonucleico (ARN) del VIH en el plasma y CD4+.
- 4) Los beneficios y riesgos potenciales de los fármacos con el uso a largo plazo.

En las y los pacientes con cuentas de linfocitos T CD4+ superiores a 350/ml no se recomienda, actualmente, iniciar tratamiento, debido a que el riesgo de desarrollo de enfermedades relacionadas al VIH es bajo.

En contraste, en la o el mismo paciente asintomático, con cifras de linfocitos CD4+ menores de $200 \times 10^6/L$ se recomienda iniciar tratamiento, independientemente de la determinación de CV, considerando que el riesgo de enfermedades relacionadas al VIH es muy significativo.

Cuando las cifras de células T CD4+ se encuentran entre 200 y $350 \times 10^6/L$ la determinación de CV es importante para tomar la decisión. Si esta es igual o mayor a 55,000 copias/al el riesgo de progresión es importante, por lo que se recomienda iniciar tratamiento. Si no se dispone de la prueba debe actuarse hacia el lado seguro y asumir que es elevada, y por tanto, iniciar tratamiento.

En los casos en que la CV se encuentre debajo de las 55,000 copias/al el riesgo de progresión es menor y la decisión de iniciar se puede aplazar. Esta decisión se debe individualizar de acuerdo a las condiciones particulares de la o el paciente y su preferencia, aunque en caso de no iniciar se debe realizar una vigilancia estrecha con conteos de células T CD4+ cada tres a cuatro meses (ver TABLA 1).

En pacientes que presentan manifestaciones clínicas ocasionadas por alguna infección oportunista o neoplasia la indicación de iniciar tratamiento es clara y aunque es deseable tener las determinaciones de CV y linfocitos CD4+ en ese momento, la no disponibilidad de estas pruebas no debe retrasar el inicio del tratamiento, dado que el resultado de dichas determinaciones no modifica la respuesta al tratamiento, y el diferir el tratamiento si pone en riesgo de mayor progresión clínica y deterioro inmunológico.

Aún cuando se ha demostrado que los valores de la CV en mujeres son más bajos en comparación con los hombres, las recomendaciones para el inicio de tratamiento son las mismas.

La participación de la o el paciente en el manejo de la infección por el VIH/SIDA es decisivo, e influye notablemente el éxito de la terapia ARV, de tal suerte que el momento de inicio y el tipo de terapia ARV deben ser acordados con la o el paciente para garantizar el mayor apego terapéutico. El inicio de la terapia depende del estado clínico, virológico e inmunológico de la persona. La terapia ARV debe ser iniciada una vez que se haya determinado que existe una indicación clara de acuerdo a los criterios mencionados, y en el momento en que la o el paciente ha aceptado el compromiso y la disposición para tomarla adecuadamente por tiempo prolongado.

TABLA 1
Criteria para Inicio de Terapia Antirretroviral

CATEGORÍA CLÍNICA	CD4+	CARGA VIRAL	RECOMENDACIÓN
Infección retroviral aguda ó <6 meses de seroconversión	Cifra indistinta	X	Tratamiento
Infección crónica asintomática	>350	X	Diferir tratamiento Vigilar cada 3-4 meses con nueva cuenta de CD4+
	200-350	No disponible	Tratamiento
	200-350	<55,000 copias ARN viral*	Individualizar Vigilar cada 3-4 con CD4+
	200-350	>55,000 copias ARN viral*	Tratamiento
	<200	X	Tratamiento
Infección crónica sintomática	Cifra indistinta	X	Tratamiento

X Es recomendable efectuar CV, aunque no indispensable para la toma de decisión.
* Valores de acuerdo a la técnica de RT/PCR (Amplicor). No existe evidencia clara de los niveles recomendados para bADN versión 3.0.

1.2 Esquemas de Tratamiento en Pacientes con Infección Crónica por el VIH sin Tratamiento Previo

La morbi-mortalidad en las y los pacientes infectados por el VIH se modificó dramáticamente desde 1996 con la inclusión de los inhibidores de proteasa (IP), y más recientemente con la inclusión de esquemas ahorradores de IP con inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN): Efavirenz (EFV) y Nevirapina (NVP), así como con combinaciones con tres inhibidores de la transcriptasa reversa análogos a nucleósidos (ITRAN): Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Abacavir (ABC). Todos estas combinaciones conforman los esquemas que se denominan “terapia antirretroviral altamente activa” (TARAA que es equivalente a sus siglas en inglés HAART) y los cuales tienen un seguimiento protocolizado máximo, actualmente, de seis años.

Con todas las combinaciones posibles, las opciones terapéuticas para inicio de tratamiento en pacientes que nunca han recibido ARV se amplían notablemente, ofreciendo varias alternativas dependiendo del estadio clínico de la enfermedad, de la CV y del conteo basal de células CD4+, así como de la presencia de enfermedades concomitantes: virus de la hepatitis B (VHB), tuberculosis, virus de la hepatitis C (VHC), diabetes mellitus (DM), hiperuricemia, etcétera, y de las preferencias de la o el paciente en cuanto a horarios, la simplicidad del régimen terapéutico, la dosificación por día, del número de tabletas, y los efectos colaterales.

El éxito del tratamiento ARV requiere un alto grado de apego por parte de la persona, ya que numerosos estudios muestran que sólo cifras por arriba de 95% se asocian a una respuesta virológica e inmunológica óptima y sostenida, así como a menor estancia hospitalaria y menor riesgo de progresión de la enfermedad.

La elección de la terapia inicial es de vital importancia para preservar opciones futuras. Deben evitarse tratamientos subóptimos que no logren una supresión virológica y que afecten la eficacia de tratamientos posteriores debido a la generación de resistencias cruzadas y obliguen a usar esquemas de

rescate más complejos, menos tolerados y, por lo general, más tóxicos, repercutiendo de forma importante el apego a los tratamientos por parte de las y los pacientes.

Las siguientes recomendaciones establecen los lineamientos de selección inicial de ARV con base en la evidencia clínica existente y en la opinión de las y los especialistas que las elaboraron.

En muchos aspectos tratados en las recomendaciones la evidencia clínica que existe es insuficiente para realizar afirmaciones categóricas. Asimismo, en las recomendaciones de esquemas, la primera y segunda alternativas establecidas pudieran ser equivalentes en eficacia, aunque en opinión de las y los especialistas que las elaboraron hay algunas ventajas que justifican colocar a un esquema como primera alternativa. De ninguna manera puede considerarse mala práctica médica el uso de esquemas colocados como segunda alternativa.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ARV

- Supresión virológica máxima y duradera
- Reconstitución y/o preservación de la función inmune
- Mejoría de la calidad de vida
- Reducción de la morbi-mortalidad asociada a la infección por el VIH

Características Relevantes del Régimen de ARV para la Selección de Tratamiento de Inicio

- Potencia
- Efectos colaterales
- Potencial para opciones futuras
- Enfermedades y condiciones concomitantes

- Embarazo o riesgo de embarazo
- Medicamentos concomitantes (interacciones)
- Costo y acceso
- Potencial influencia del esquema sobre el apego (facilidad de administración)

Expectativas del Esquema “Ideal” de Tratamiento ARV de Inicio (Por Orden de Importancia)

- **Potente:** Evidencia en estudios clínicos de un porcentaje elevado de respuesta virológica
- **Bien tolerado:** Pocos efectos colaterales a corto y largo plazo
- **Simple de administrar:** Esquema con un número bajo de tabletas por día, que se pueda administrar una o dos veces como máximo al día y que no tenga restricciones alimenticias
- **Sin interacciones medicamentosas o que no sean clínicamente significativas**
- **Que permita preservar opciones futuras en caso de falla**
- **Con elevada barrera genética para el desarrollo de resistencia (que requiera varias mutaciones puntuales para expresar resistencia fenotípica)**
- **Sin efectos teratogénicos**
- **Accesible desde el punto de vista económico**

Posibles Esquemas de Inicio

Actualmente las tres combinaciones más comunes para inicio de tratamiento son:

- 2 ITRAN y 1 ITRNN
- 2 ITRAN y 1 ó 2 IP: En el caso de potenciación con uso de bajas dosis de Ritonavir (Rit)
- 3 ITRAN

Las características positivas y negativas de cada una de estas posibles combinaciones se expresan en la TABLA 2. Vale la pena mencionar que la potencia, posibilidad de preservar opciones futuras y costo, es en ocasiones muy diferente para diferentes medicamentos de una misma familia o grupo de medicamentos: ITRAN, ITRNN e IP.

No se recomienda el uso, en tratamiento de inicio, de otras posibles combinaciones como la de dos IP a dosis completa con o sin ITRAN, o de combinaciones con un medicamento de cada grupo que puedan limitar las opciones futuras.

Esquemas de ARV Recomendados para el Tratamiento de Inicio

La TABLA 3 muestra cuáles son los esquemas de inicio más recomendados para situaciones específicas de acuerdo al estado clínico, conteo de células CD4+ y valores basales de CV plasmática.

En casos avanzados con evidencia clínica o inmunológica de enfermedad avanzada (menos de 100 CD4+), se recomienda inicio con esquemas de IP reforzados con Rit. En todos los demás casos el uso de esquemas ahorradores de IP tiene mayores ventajas teóricas y la evidencia sugiere mejor eficacia a largo plazo (ACTG 384).

En la o el paciente asintomático con criterios de inicio de tratamiento y con CD4+ entre 200 y 350 células/ml y CV menor de 100,000 copias/ml las tres opciones de tratamiento son válidas desde el punto de vista de efectividad para el control de la replicación viral, pero los efectos colaterales a largo plazo

asociados a IP (alteraciones en la distribución de grasa y en el perfil de lípidos con el consecuente riesgo cardiovascular, y de osteopenia), así como en la posibilidad de mejor secuenciación de los esquemas, y mayor preservación de opciones efectivas para futuras fallas, hacen más conveniente el uso de esquemas ahorradores de IP.

Los esquemas con tres nucleosidos (AZT-3TC-ABC), así como la combinación de dos ITRAN y Nevirapina (NVP), se consideran inferiores a la triple combinación con EFV en potencia, pero es recomendable su uso en condiciones especiales, como alteraciones psiquiátricas significativas o el tratamiento antifímico.

En aquellos(as) pacientes asintomáticos(as) que cuentan con menos de 350 CD4+ pero con CV elevadas (mayores de 100,000 copias/ml) se consideran óptimos los esquemas ahorradores de IP a base de EFV, o esquemas con IP. Lo anterior considerando que algunos estudios sugieren una equipotencia entre los no nucleósidos comentados, aunque no existe a la fecha un consenso al respecto.

En pacientes en estadio C3 con gran deterioro del estado general, con CD4+ muy bajos (menos de 100 células) y CV sumamente elevadas (mayor de 100,000 copias/ml), con infecciones oportunistas que requieren tratamiento supresivo (histoplasmosis, criptococosis), o infecciones que se presentan en condiciones de un gran inmu-nocompromiso (CMV, MAC, Toxoplasmosis cerebral), leucoencefalopatía multifocal progresiva o Linfoma del SNC, en general, si la o el paciente lo tolera y no hay una contraindicación médica, es preferible iniciar con esquemas que incluyan IP reforzados con Rit a dosis bajas (r).

Es en este grupo, en el que los beneficios del uso de Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) sobrepasan los efectos secundarios y las posibles desventajas de las limitadas opciones de rescate de dichos esquemas. No se han demostrado claramente las ventajas de cualquiera de los esquemas reforzados.

Consideraciones Importantes

Para inicio de tratamiento ARV existen en México 15 medicamentos disponibles y aprobados para su uso, los cuales, incluyendo su posología, se describen en la TABLA 4. Además, en la TABLA 5 se enumeran los medicamentos que no deben usarse concomitantemente con los ARV, y en la TABLA 6 se muestra la interacción que los ARV tienen con otros medicamentos y con otros ARV (TABLA 7), así como las recomendaciones en cada caso. La TABLA 8 recomienda los ajustes de dosis que se deben realizar en caso de disfunción orgánica, y la TABLA 9 explica los principales efectos colaterales de los ARV.

Recomendaciones Especiales para los Esquemas ARV de Inicio

Combinaciones de ITRAN

Aún cuando las posibilidades de combinaciones entre ITRAN son múltiples, las más usadas son descritas en la TABLA 10, de la cual los esquemas con Zalcitabina (ddC) se han excluido, considerando su menor potencia, mayor toxicidad y administración tres veces al día.

Como se puede percibir son muchas las características que en algunos casos son mejores para un esquema o malas para otro, por lo que es importante mencionar que dada su equipotencia todos los esquemas mencionados son una buena opción, no obstante, se han descartado Stavudina (d4T) y Didanosina (ddI) por el mayor riesgo de pancreatitis y neuropatía, al igual que toxicidad mitocondrial, que se generan con la administración conjunta y de ddI-3TC por la poca experiencia clínica existente y la pobre capacidad de secuenciación que tiene.

LOS ESQUEMAS MÁS RECOMENDADOS

- AZT-ddI
- AZT-3TC
- d4T-3TC

Es importante señalar al respecto que para la elaboración de estas recomendaciones se consideró la combinación de AZT-3TC en tableta única y el ddi con capa entérica, que permite una sola administración al día. La próxima introducción de presentaciones como la de 3TC de 300 mg una vez al día, así como la de d4T, también una vez al día, seguramente cambiará las posibilidades de apego, pero influirá poco en la potencia y efectos colaterales.

La combinación de Tenofovir (TFV)-3TC sólo se recomienda en combinación con EFV y se considera altamente indicada para aquellas y aquellos pacientes vírgenes a tratamiento, quienes están coinfectados con hepatitis B, en donde se ha demostrado mejoría para las dos patologías.

Otras combinaciones de TFV no se recomiendan en vista de la carencia de datos, así como la posible interacción con otros nucleosidos como son ddi y ABC. Es importante considerar que TFV tienen efecto nefrotóxico (nefropatía tubulointersticial), por lo que no debe administrarse en pacientes con depuración de creatinina menor de 60p al/min.

La Emtricitabina, conocida también como FTC, es un nuevo ITRAN aceptado por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (FDA) en julio del 2003, que posee acción contra el VIH-1 y VHB y puede administrarse con alimentos, siendo sus principales ventajas su administración de una vez al día y su buena tolerancia. Es importante enfatizar que tiene un patrón similar de selección de mutaciones de resistencia a 3TC y, por lo tanto, resistencia cruzada con este.

Esquemas con ITRNN

Entre los ITRNN no debe de usarse Delavirdina (DLV) por su menor potencia, mayores interacciones farmacológicas y su necesidad de administrarse tres veces al día. Es importante señalar que de los otros dos existen diferencias considerables tanto en potencia como en toxicidad y costo que deben ser tomadas en cuenta para su elección, tales como una mayor toxicidad a nivel hepático de NVP y la toxicidad neurológica de EFV a corto plazo, así como el incremento de lípidos en sangre a largo plazo (ver TABLA 2).

De acuerdo a los resultados de estudios clínicos publicados recientemente, el EFV se considera de eyección en todos los casos con excepción de las y los pacientes con enfermedad clínica avanzada y/o deterioro inmunológico importante (menor de 100 CD4+) en los que, si bien, algunos estudios demuestran eficacia virológica similar a esquemas de IP simples o reforzados, la reconstitución inmune es menor y menos rápida.

Esquemas con IP

Las características particulares (ventajas y desventajas) de los esquemas propuestos con IP se expresan en la TABLA 11.

Entre los IP se considera que Amprenavir (AMP) debe de excluirse en esquemas de inicio debido a la poca información disponible de su eficacia (estudios fase III con potenciación con Rit se están desarrollando actualmente). Rit no debe de usarse sólo en esquemas de inicio por su mala tolerancia, efectos colaterales e interacciones medicamentosas.

En el caso de la combinación reforzada de LPV/r en base a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, con seguimiento de hasta cuatro años, se ha demostrado un beneficio sustancial en pacientes en estadio avanzado, con menos de 200 CD4+ y/o CV elevadas en comparación con Nelfinavir (NFV), se recomienda para inicio de tratamiento ARV, en pacientes con estadio avanzado con menos de 100 CD4+, vigilando los efectos secundarios metabólicos.

De igual forma, con base en estudios clínicos en pacientes con enfermedad avanzada, de publicación reciente, NFV es claramente inferior a esquemas de IP reforzados (LPV/r, ATZ/r), por lo que no se recomienda su uso en pacientes con menos de 200 CD4+ y/o enfermedad clínica avanzada.

Se recomienda que todo esquema de IP debe usarse una o dos veces al día, por lo tanto debe potenciarse con dosis bajas de

Rit con excepción del NFV, el cual ha demostrado eficacia en esquemas no potenciados, dos veces al día.

Atazanavir, no disponible aún en el mercado, tienen importantes ventajas de su perfil farmacocinético, que permite su administración una vez al día, y no ha demostrado alteración significativa de lípidos, tanto en colesterol como en triglicéridos. Sin embargo, su eficacia en estudios clínicos fase III está aún por corroborarse, por lo que no ha sido incluido en los esquemas propuestos. Adicionalmente, se ha demostrado una menor concentración de Atazanavir cuando se mezcla con TFV.

La combinación con dosis bajas (100 ó 200 mg BID), por ejemplo de Rit, modificando la farmacocinética del otro IP, permite una dosificación más cómoda (menos pastillas, menos veces al día), y con menos restricciones en la ingesta, favoreciendo el apego y preservando niveles terapéuticos “más seguros” en suero (mayor coeficiente inhibitorio), lo que aumenta la potencia del fármaco y se asocia con una reducción en la generación de resistencia. Cabe destacar que los estudios iniciales sugieren un aumento de algunos efectos colaterales, particularmente urolitiasis en el caso de Indinavir (IDV), asociado a concentraciones pico en suero más elevadas del mismo.

Esquemas con Inhibidores de Fusión

No se recomienda el uso de T-20 Enfuvirtide en tratamiento inicial en ausencia de estudios clínicos, por su forma de administración y por su costo.

Opciones Concretas de Tratamiento ARV de Inicio

La TABLA 12 muestra todas las opciones que se proponen en esta Guía para tratamiento ARV de inicio incluyendo las indicaciones tanto de situación clínica, inmunológica y virológica. El orden de dichas combinaciones es estrictamente alfabético y no de preferencia del panel.

TABLA 2
Características de los Esquemas de ARV
Recomendados para Inicio de Tratamiento

ESQUEMA	POTENCIA	EFECTOS ADVERSOS	FACILIDAD DE ADMINISTRACIÓN	INTERACCION MEDICAMENTOS	POTENCIAL DE SECUENCIACIÓN	BARRERA GENÉTICA	COSTO (PRECIO GOBIERNO)
2 ITRAN + 1 ITRNN	+++ / ++++ ^a	+ / ++	++++	+++	+++	+	+ / +++ ^c
2 ITRAN + IPV	++++	++ / +++	++	++++	++ / ++++ ^d	+++	+ / ++++ ^b
2 ITRAN + Nelfinavir	++ / +++	++	+++	++	+++	+++	++++
3 ITRAN	++ / +++	+ / ++	++++	++	+	++	+++

Cada una de las características evaluadas de menor a mayor (+ a ++++).

^a+++ para Nevirapina y ++++ para Efavirenz.

^b Ver TABLA 5.

^c + para Efavirenz y +++ para Nevirapina.

TABLA 3
Tratamiento ARV en Pacientes sin Tratamiento Previo

SITUACION CLINICA		1a. ALTERNATIVA	2a. ALTERNATIVA
CD4+ 200-350	CV ≥100.000	2 ITRAN*+ EFV	2 ITRAN * + IDV/r ó NFV ó SQV/r**
	CV <100.000	2 ITRAN* + EFV	2 ITRAN * + IDV/r ó NFV ó SQV/r** 2 ITRAN + NVP 3 ITRAN (AZT-3TC-ABC)
CD4+ 100-200 sin evidencia clinica de enfermedad avanzada		2 ITRAN* + EFV	2 ITRAN * + IDV/r ó SQV/r**
CD4+ <100 o evidencia clinica de enfermedad avanzada		2 ITRAN *+ IDV/r ó LPV/r ó SQV/r**	2 ITRAN* + EFV
En caso de mujer con potencial reproductivo		NVP debe sustituir a EFV en situación de CD4+ 200-350 En todos los demás casos se recomienda usar 2 ITRAN * + IDV/r ó NFV ó SQV/r**	

* Los esquemas de dos ITRAN, son en orden de preferencia de acuerdo a toxicidad y costo: AZT-ddI, AZT-3TC, y d4T-3TC. En caso de disponerse de AZT-3TC en tableta única, se recomienda su uso por su facilidad de administración, La combinación de d4T y ddI no se recomienda en esquemas de inicio por su mayor toxicidad mitocondrial (pancreatitis, neuropatía, etc.).

** Las opciones se encuentran en orden alfabético, no de preferencia.
(r) hace referencia a Ritonavir utilizado como refuerzo farmacológico (*booster*) de acuerdo a nomenclatura internacional.

En la selección de cual IP o combinación es preferible, deben de tomarse en cuenta aspectos tales como la potencia, la posibilidad de secuenciación, la toxicidad (v. gr. litiasis en el caso de Indinavir), el potencial de apego de la o el paciente y el costo. La dosis recomendada de IDV/r es de 800/100 BI y la de SQV/r de 1,000/100 BID. La dosificación una vez al día de SQV/r (1600/100) se recomienda solo para casos en que se espera un excelente apego o que la administración será directamente observada.

TABLA 4
Antirretrovirales Disponibles en México

**INHIBIDORES DE LA TRASCRIPTASA REVERSA
ANÁLOGOS A NUCLEÓSIDOS
(ITRAN)**

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	POSOLÓGIA	NÚMERO DE TABLETAS/DÍA
Abacavir	Ziagenavir	300 mg VO c/12 hr	2
Didanosina	Videx	>60 kg 200 mg VO c/12 hr <60 Kg 125 mg VO c/12 hr	2 (<60 Kg) 4 (>60 Kg)
Didanosina EC (capa entérica)	Videx EC	>60 Kg 400 mg VO c/24 hr <60 Kg 250 mg VO c/24 hr	1
Lamivudina	3TC	150 mg VO c/12 hr	2
Stavudina*	Zerit	>60 Kg 40 mg VO c/12 hr <60 Kg 30 mg VO c/12 hr	2
Tenofovir ^{&}	Futura comercialización	300 mg VO c/24 hr	1
Lamivudina / Zidovudina	Combivir	150 mg / 300 mg VO c/12 hr	2
Zidovudina*	Retrovir	250 ó 300 mg VO c/12 hr	2
AZT, 3TC, ABC	Futura comercialización	300/150/300 mg VO c/12 hr	2
Emtricitabina	Futura comercialización	200 mg VO c/24 hr	1

* Disponibles como genérico intercambiable u otra marca.
& Análogo Nucleótido (Tenofovir).

**INHIBIDORES DE LA TRASCRIPTASA REVERSA
NO NUCLEÓSIDOS
(ITRNN)**

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	POSOLOGÍA	NÚMERO DE TABLETAS/DÍA
Efavirenz	Stocrin	600 mg VO c/24 hr	1
Nevirapina	Viramune	200 mg VO c/12 hr	2

**INHIBIDORES DE PROTEASA
(IP)**

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	POSOLOGÍA	NÚMERO DE TABLETAS
Amprenavir	Agenerase	1200 mg VO c/12 hr ó 600 mg VO c/12hr + 100 mg Ritonavir VO c/12hr	12 ó 6
Indinavir	Crixivan	800 mg VO c/8 hr ó 800 mg c/12 hr + 100/200 mg Ritonavir VO c/12 hr	9 ó 4
Lopinavir/Ritonavir	Kaletra	400 mg/100 mg VO c/12 hr	6
Nelfinavir	Viracept	1250 mg VO c/12 hr	9
Ritonavir	Norvir	600 mg VO c/12 hr	12
Saquinavir (cápsula de gel blando)	Fortovase	1800 mg VO c/12 hr ó 1000 mg + 100 mg Ritonavir VO c/ 12 hr 1600 mg + 100 mg Ritonavir VO 1 vez al día	18
Atazanavir *	Futura comercialización	400 mg VO c/24 hr	1

**INHIBIDORES DE FUSIÓN
(IF)**

T20	Futura comercialización	90 mg SC c/12 hr
-----	-------------------------	------------------

TABLA 5
Fármacos Contraindicados con
el Uso de Antirretrovirales

MEDICAMENTO	IP	ITRNN	ALTERNATIVAS
Bloqueadores canales calcio	Rit , APV	Ninguno	
Agentes cardiovasculares (Amlodarona, Propafenona, Quinidina)	Rit , LPV	Ninguno	
Antihistaminicos (Astemizol, Terfenadina)	IDV, Rit, SQV, NFV, AMP, LPV	DLV	Loratadina Fenoxefanida Cetirizina Epinastina
Procinéticos (cisaprida)	IDV, Rit, SQV, NFV, AMP, LPV	DLV EFV	
Neurolépticos	Rit, LPV	Ninguno	Lorazepan Temazepan
Psicotrópicos (Midazolam, Triazolam)	IDV, Rit, SQV, NFV, AMP, LPV	DLV EFV	
Ergotamina	IDV, Rit, SQV, NFV, AMP, LPV	DLV EFV	
Hierbas medicinales (Hierba de San Juan)	IDV, Rit, SQV, NFV, AMP, LPV	Ninguno	
Hipolipemiantes (Sinvastatina, Iovastatina)	IND, Rit, SQV, NFV, AMP, LPV	DLV	Atorvastatina Pravastatina Fluvastatina Cerivastatina

TABLA 6
Interacciones Medicamentosas Relevantes

ITRNN E IP

DROGA	NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/r)	NELFINAVIR (NFV)	SAQUINAVIR (SQV)
ANTIMICOTICOS						
Ketoconazol	Aumenta NVP 15-30%	No hay datos	Aumenta IDV 68%	Disminuye LPV 13%	No ajustar dosis	Aumenta SQV 3 veces
	Disminuye Ketoconazol 63%		Recomendación Cambiar	Aumenta Ketoconazol 3 veces		
	Recomendación No coadministrar		IDV a 600 mg c/8 hr	Recomendación Ninguna		Recomendación dosis estándar
ANTIMICOBACTERIAS						
Rifampicina	Disminuye NVP 37%	Disminuye EFV 25-33%	Disminuye IDV 89%	Disminuye AUC 75% de LPV	Disminuye NFV 52%	Disminuye SQV 84% cuando se da sin RI
	Recomendación Uso con cautela; vigilar efecto antiviral	Recomendación No modificar dosis EFV	Recomendación No coadministrar	Recomendación No coadministrar	Recomendación No coadministrar	Recomendación Si se usa SQV/r puede usar Rifampicina 600 mg diarios ó 2-3 veces a la semana
Rifabutin	Disminuye NVP 16%	EFV sin cambios	Disminuye IDV 32%	Aumenta AUC de Rifabutin 3 veces	Disminuye NFV 32%	Disminuye SQV 40%
		Disminuye Rifabutin 35%	Aumenta Rifabutin 2 veces		Aumenta Rifabutin 2 veces	(Rit) aumenta los niveles de Rifabutin 4 veces
	Recomendación Dosis estándar	Recomendación Aumentar dosis de Rifabutin a 450-600 mg día ó 600 mg 2-3 veces a la semana	Cambiar dosis de IDV a	Recomendación disminuir dosis de Rifabutin a 150 mg día	Recomendación disminuir dosis de Rifabutin a 150 mg día ó 300 mg 2-3 veces a la semana	Recomendación Si se usa SQV/r usar Rifabutin 150 mg 2-3 veces a la semana
		No cambia EFV	Cambiar dosis de IDV a 1000 mg c/8 hr	No cambia LPV/r	Aumentar dosis de NFV a 1000 mg c/8 hr	
Clarithromicina	Aumenta NVP 26%	EFV sin cambios	Aumenta Claritromicina 53%	No hay datos	No hay datos	Aumenta Claritromicina 45%
	Disminuye Claritromicina 30%	Disminuye Claritromicina 38%				Aumenta SQV 177%
	Recomendación: dosis estándar	Recomendación: No coadministrar	Recomendación: dosis estándar			Recomendación: dosis estándar
ANTICONCEPTIVOS ORALES						
Estrógenos y Progestágenos	Disminuye Estradiol 20%	Aumenta Estradiol 37% No hay datos de otros compuestos	Cuando se use con RI disminuye Estradiol	Disminuye Estradiol 42%	Disminuye Estradiol 47% Disminuye Noretindiona 18%	Cuando se usa con RI disminuye Estradiol

Recomendación: use métodos alternativos o adicionales						
Metadona	Disminuye significativamente la Metadona	Disminuye significativamente la Metadona	No hay cambios pero puede disminuir si se da con dosis bajas de RI	Disminuye la AUC de Metadona 53%	Puede disminuir los niveles de Metadona	No hay datos, pero puede disminuir si se da con dosis bajas de RI Cuando se da SQV con dosis bajas de RI
Recomendación: Puede ocurrir Sx. de abstinencia lo que requeriría aumentar la dosis de Metadona						
ANTICONVULSIVANTES						
Fenobarbital	Desconocido	Desconocido			Desconocido pero puede disminuir substancialmente los niveles del IP	
					Monitorear los niveles de anticonvulsivantes	
Fenitoína	Usar con precaución	Usar con precaución	Puede disminuir considerablemente los niveles del IP			
Monitorear los niveles de fenitoína						
Carbamazepina			Disminuye concentraciones de IDV Usar alternativas			
	Monitorear los niveles de carbamazepina					
AGENTES HIPOLIPEMIANTES						
Simvastatina	No hay datos		Potencial para gran incremento de niveles de estatinas Recomendación No coadministrar			
Lovastatina			Excepto Pravastatina y Atrovastatina			
Atrovastatina						
Pravastatina						
MISCELÁNEOS						
	Puede inducir metabolismo glucocorticoide, resultando una disminución del nivel sérico de esteroides	monitorear Warfarina si se usa concomitantemente	El jugo de toronja disminuye IDV un 26%			El jugo de toronja aumenta los niveles de SQV
						La Dexametasona disminuye los niveles de SQV

AUC= Área bajo la curva.

TABLA 7
Interacciones de los IP con Otros ARV

	RITONAVIR	INDINAVIR	NELFINAVIR	AMPRENAVIR	NEVIRAPINA	DELAVIRIDINA	EFAVIRENZ	DTI
SAQUINAVIR	<p>SGV Aumento sustancialmente</p> <p>Recomendación SGV 1000 mg + Rf 100 mg c/12 hr</p>	<p>Antagonista</p> <p>Recomendación Datos insuficientes</p>	<p>SGV Incremento moderado</p> <p>Recomendación NPV dosis habitual + SGV 600 mg c/8 hr ó 1200 mg c/12 hr</p>	<p>SGV y APV Decremento</p> <p>Recomendación Datos insuficientes</p>	<p>SGV Decremento</p> <p>Recomendación Datos insuficientes</p>	<p>SGV Incremento moderado</p> <p>Recomendación con DVV dosis habitual SGV 800 mg c/6 hr</p>	<p>SGV Decremento</p> <p>Recomendación no combinar</p>	
RITONAVIR		<p>IDV Incremento sustancialmente</p> <p>Recomendación EFV 800mg + RTI 100/200 c/12 hr</p>	<p>NPV Incremento moderado</p> <p>Recomendación NPV 400-750 mg + Rf 400 mg c/12 hr</p>	<p>APV Incremento moderado</p> <p>Recomendación Datos insuficientes para APV APV 800+200 mg + Rf 100-200 mg c/12 hr</p>	<p>Sin interacción</p> <p>Recomendación Dosis estándar</p>	<p>Rf Incremento moderado</p> <p>Recomendación DVV dosis estándar Rf no hay datos</p>	<p>EFV y Rf Incremento leve en ambos</p> <p>Recomendación EFV dosis estándar Rf 500-600 mg c/12 hr</p>	
INDINAVIR			<p>IDV Incremento moderado</p> <p>Recomendación Datos insuficientes IDV 1200 mg + NPV 1250 c/12 hr</p>	<p>Incremento APV Decremento IDV</p> <p>Recomendación Dosis estándar</p>	<p>IDV Decremento</p> <p>Recomendación NPV dosis estándar IDV 1000 mg c/8 hr</p>	<p>IDV Incremento moderado</p> <p>Recomendación DVV dosis estándar IDV 600 mg c/6 hr</p>	<p>IDV Decremento moderado</p> <p>Recomendación EFV dosis estándar IDV 1000 mg c/6 hr</p>	
NELFINAVIR				<p>APV Incremento</p> <p>Recomendación Datos insuficientes</p>	<p>Sin interacción</p> <p>Recomendación Dosis estándar</p>	<p>NPV Incremento moderado</p> <p>Recomendación Datos insuficientes</p>	<p>Sin interacción</p> <p>Recomendación Dosis estándar</p>	
AMPRENAVIR					<p>Sin datos suficientes</p>	<p>Sin datos suficientes</p>	<p>APV Decremento</p> <p>Recomendación EFV dosis estándar APV 1200 mg + Rf 200 mg c/12 hr</p>	
ATAZANAVIR								<p>Interacción con el buffer de dti si se combinan debe tomarse el dti dos horas antes o después de ATZ</p>

TABLA 8
Uso de ARV en Insuficiencia Renal
Dialisis e Insuficiencia Hepática

MEDICAMENTO	DOSIFICACIÓN EN INSUFICIENCIA RENAL			HEMODIÁLISIS ¹	DIÁLISIS PERITONEAL ¹	INSUFICIENCIA HEPÁTICA
	Depuración de Creatinina					
	50-80 ml/min	1050 ml/min	<10 ml/min			
ITRAN						
Abacavir	SA	SA	SA	SA	SA	Evitar o reducir dosis en casos severos No existe una recomendación formal disponible
Didanosina	250 mg c/24 hr	150-250 mg c/24 hr	>60 Kg 100 mg c/24 hr <60 Kg 50 mg c/24 hr	>60 Kg 200 mg c/24 hr <60 Kg 125 mg c/24 hr	Igual que hemodiálisis	Evitar o reducir dosis en casos severos No existe una recomendación formal disponible
Lamivudina	SA	150 mg c/24 hr	25-50 mg c/24 hr	25-50 mg c/24 hr	Igual que hemodiálisis	SA
Estavudina	SA	20 mg c/24 hr ó c/12 hr	20 mg c/24 hr	>60 Kg 20 mg c/24 hr <60 Kg 15 mg c/24 hr	Igual que hemodiálisis	SA
Zalcitabina	SA	0.75 mg c/24 hr ó c/12 hr	Evitar ó 0.75 mg c/24 hr	0.75 mg Postdialisis	Igual que hemodiálisis	Evitar o reducir dosis en casos severos No existe una recomendación formal disponible
Zidovudina	SA	100-200 mg c/12 hr	100 mg c/12 hr	SA	SA	Reducir dosis un 50% o doblar el intervalo entre las dosis
Tenofovir						Contraindicado en depuración <60 ml/min

Emtricitabine	SA	SA	SA	SA	SA	Alta incidencia de hepatotoxicidad asociado a Nevirapina
ITRNN						
Efavirenz	SA	SA	SA	SA	SA	No existe información disponible
Nevirapina	SA	200 mg c/24 hr si DpCr <25 ml/min	200 mg c/24 hr	200 mg c/24 hr Postdiálisis	Igual que hemodiálisis	Evitar o reducir dosis en casos severos No existe una recomendación formal disponible
IP						
Nelfinavir	SA	SA	SA	Datos contradictorios Se requiere monitorización de niveles terapéuticos	SA	Reducir dosis en casos severos No existe una recomendación formal disponible Se recomienda monitorizar niveles terapéuticos
Indinavir	Evitarse	Evitarse	Evitarse	SA	SA	Reducir dosis en casos severos No existe una recomendación formal disponible Se recomienda monitorizar niveles terapéuticos
Saquinavir	SA	SA	SA	SA	SA	Reducir dosis en casos graves No existe una recomendación formal disponible Se recomienda monitorizar niveles terapéuticos

Ritonavir	SA	SA	SA	SA	SA	Evitese como IP sólo, puede utilizarse como "booster"
Amprenavir	SA	SA	SA	SA	SA	Reducir dosis en casos severos a 300-450 mg c/12 hr Child-Pugh 5-8 450 mg c/12 hr Child-Pugh 9-12 300 mg c/12 hr
Lopinavir	SA	SA	SA	SA	SA	Reducir dosis en casos graves No existe una recomendación formal disponible La monitorización de niveles terapéuticos puede ser de utilidad
Atazanavir	SA	SA	SA	SA	SA	

¹ Administración postdialisis.
SA= Sin ajuste de dosis.

TABLA 9
Efectos Colaterales/Tóxicos Relevantes de los ARV

ITRAN							
EFECTOS DE GRUPO: NAUSEA, VÓMITO, ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS/HEPATITIS, ACIDOSIS LÁCTICA CON ESTEATOSIS HEPÁTICA, LIPOATROFIA, TOXICIDAD MITOCONDRIAL (MIOPATÍA Y NEUROPATÍA PERIFÉRICA)							
ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO						COMENTARIOS
	HEMATOLÓGICO	HEPÁTICO	PANCREÁTICO	PIEL	METABÓLICO	NP	
Abacavir (ABC)	+	+++	+	+++	AL	+	Reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal en 2-8% primeras 6 semanas No rebotar
Didanosina (ddI)	+	+++	+++	-	AL	++++	Pancreatitis (más en combinación d4T) Neuropatía periférica es la más común Diarrea, náusea (dependiente de formulación) Pigmentación retiniana y neuritis óptica Más riesgo de AL en embarazadas con d4T-ddI
Estavudina (d4T)	+	++++	++++	-	AL	++++	Pancreatitis y neuropatía periférica más con ddI/Alts. sueño, manía Debilidad muscular ascendente (rara) Más riesgo de AL en embarazada con d4T-ddI
Lamivudina (3TC)	++	++	+++	++	AL	+++	Bien tolerado Pancreatitis más común en niños con enfermedad avanzada Los más comunes son neuropatía periférica, neutropenia y elevación de transaminasas
Zalcitabina (ddC)	+	+++	+++	-	AL	++++	Neuropatía periférica Úlceras orales (estomatitis) Toxicidad potencial con el uso de otros ITRAN

Tenofovir (TFV)	-	+	-	-	+		Manifestaciones gastrointestinales toxicidad tubo intestinal
Zidovudina (AZT)	+++	++	++	+	AL	--	Mielosupresión Anemia, neutropenia Macrocitosis en casi 100% Mielopatía en 17% Cardiomiopatía rara Cefalea, insomnio, selenia Coloración azul a negra de uñas
Emtricitabina (FTC)	-	+	SD	+	+	-	
ITRNN							
EFECTOS COLATERALES DE GRUPO: RASH Y HEPATITIS							
ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO						COMENTARIOS
	HEMATOLÓGICO	HEPÁTICO	PANCREÁTICO	PIEL	METABÓLICO	SNC	
Efavirenz (EFV)	--	++	--	++++	Incremento TG y COL	++++	Efectos diversos de SNC mareos, insomnio, somnolencia, pesadillas, psicosis (1 - 2 %), depresión aguda; se resuelven en 2-4 semanas Rash 10% raro grave (menos 1%) Teratogénico en primates Incrementa riesgo de toxicidad hepática en caso de coinfección con hepatitis B ó C

Nevirapina (NVP)	--	+++	--	++++	--	+	Rash en hasta 10%, 8% grave (Stevens-Johnson) Hepatitis aguda. Incrementa riesgo de toxicidad hepática en caso de coinfección con hepatitis B ó C
IP							
EFECTOS DE GRUPO: RESISTENCIA A INSULINA, HIPERGLICEMIA, DM DE RECIENTE INICIO, HIPERLIPIDEMIA, LIPODISTROFIA (REDISTRIBUCIÓN DE GRASA), AUMENTO DE RIESGO DE SANGRADO EN HEMOFÍLICOS, HEPATITIS, OSTEONECROSIS, OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS							
ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO						COMENTARIOS
	HEMATOLÓGICO	HEPÁTICO	PANCREÁTICO	PIEL	METABÓLICO	SNC	
Amprenavir (AMP)	+	+++	--	--	Alts. Lípidos y glucosa	++	Intolerancia gastrointestinal, náusea, vómito. Rash, parastesia orales, depresión SNC
Atazanavir	-	+	--	--	No	--	Hiperbilirrubinemia indirecta (Gilbert), favorable perfil de lípidos, no información sobre lipodistrofia, no resistencia a insulina
Indinavir (IDV)	+	++	--	++	Alt. Lípidos (COL y TG) y glucosa	--	Nefrolitiasis: 4-10%, amonita hidralación Intolerancia gastrointestinal. Náusea (10-15%) reflujo esofágico 3% Subjetivos: cefalea, astenia, visión borrosa, mareos, rash, sabor metálico, alopecia. Distrofia ungueal. Hiperbilirrubinemia indirecta en 10%

Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	+	++	+	++	Alt. Lípidos y TG, no COL glucosa	++	Intolerancia gastrointestinal: náuseas, vómito, diarrea, cefalea y astenia, los más comunes Sol. Oral con 42% alcohol
Nelfinavir (NFV)	+	++	--	+	Alt. Lípidos (COL y TG) y glucosa	--	Diarrea común (10-30%), se resuelve en días/semanas Póv. contiene fenilalanina (11.2 mg/gr)
Ritonavir (Rt)	+	+++	--	--	Alt. Lípidos (COL y TG) y glucosa	--	Intolerancia gastrointestinal Náuseas, vómito Parestesias, alteraciones del gusto Redistribución de grasa. Lab. Incremento de triglicéridos >200%
Saquinavir (SQV)	+	++	--	+	Alt. Lípidos (COL y TG) y glucosa	-	Intolerancia gastrointestinal náuseas, diarrea (10-20%) y dispepsia. Cefalea
IF							
ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO						COMENTARIOS
	HEMATOLÓGICO	HEPÁTICO	PANCREÁTICO	RIEL	METABÓLICO	SNC	
T20	-	++	--	-/+	+++	--	Riesgo elevado de neumonía bacteriana

AL: Acidosis láctica, TG: Triglicéridos, COL: Colesterol, NP: Neuropatía periférica.
SNC: Sistema Nervioso Central.

TABLA 10
Características de las Combinaciones
de ITRAN más Usadas

CARACTERÍSTICA	AZT+ddl	AZT+3TC	ddl+d4T	d4T+3TC	ddl+3TC	TFV+3TC
Nº de cápsulas/día	3	2	3	4	3	3
Experiencia clínica	++	++++	+++	++++	+	++
Tolerancia GI	+++	+++	++++	++++	++++	++++
Supresión de médula ósea	Si	Si	No	No	No	No
Neuropatía	+++	+	++++	++	+++	No
Toxicidad mitocondrial	++	++	++++	+++	++	+
Selección de TAMs	+++	++	++++	+++	No	No
Potencial de secuenciación	++++	++	+++	+++	+	+++
Costos (precio gobierno)	++	+++	+++	++++	++++	No

Las características mencionadas corresponden a AZT + 3TC en tableta única (segunda columna) y a ddl capa entérica (columnas 1, 3 y 5) y se expresan de menor a mayor (+ a + + + +).

TAMs= a mutaciones asociadas a resistencia a análogos timidínicos (AZT y d4T) y son en especial todas las mutaciones asociadas a resistencia a > AZT en posiciones 41, 69, 70, 215 y 219.

La fila de eficacia se eliminó en vista de que no hay diferencias significativas entre los esquemas en los estudios publicados.

Las combinaciones con ddC no se recomiendan por su menor potencia y su dificultad de administración. No se recomienda el uso de combinaciones con AZT-d4T, ddl-ddC, ddC-3TC.

ND: No disponible.

TABLA 11
Principales Características de los Esquemas
de Tratamiento Inicial con IP

ESQUEMA	POTENCIA	TOLERANCIA GI	Nº. DE TABS. (PYDÍA)	TOXICIDAD GENERAL	POSIBILIDAD DE SECUENCIACIÓN	COSTO
2 ITRAN + Amprenavir/ Ritonavir	+++	+++	9	+++	?**	++
2 ITRAN + Indinavir/ Ritonavir	+++	++	6	++++	++	+
2 ITRAN + Lopinavir/ Ritonavir	++++	+++	6	+++	?**	++++
2 ITRAN + Nelfinavir	+++	++++	10*	++	++++	++++
2 ITRAN + Saquinavir/ Ritonavir	+++	+++	12	++	++	+++
2 ITRAN + Atazanavir	++++	+++	2	++	++++	ND

El orden en que son presentados los esquemas es estrictamente alfabético y no de preferencia.

* NFV en administración cada 12 horas.

** Desconocida.

ND: No disponible.

TABLA 12
Posibles Combinaciones
para Tratamiento ARV Inicial
(Por Orden Alfabético)

SITUACIÓN CLÍNICA	1ª ALTERNATIVA	2ª ALTERNATIVA
Recuento de CD4+ 200-350 con CV >100,000	AZT + ddl + EFV AZT + 3TC + EFV d4T + 3TC + EFV TFV + 3TC + EFV	AZT + ddl + IDV/r AZT + 3TC + IDV/r d4T + 3TC + IDV/r AZT + ddl + NFV AZT + 3TC + NFV d4T + 3TC + NFV AZT + ddl + SQV/r AZT + 3TC + SQV/r d4T + 3TC + SQV/r
Recuento de CD4+ 200-350 con CV <100,000	AZT + ddl + EFV AZT + 3TC + EFV d4T + 3TC + EFV TFV + 3TC + EFV	AZT + ddl + IDV/r AZT + 3TC + IDV/r d4T + 3TC + IDV/r AZT + ddl + NFV AZT + 3TC + NFV d4T + 3TC + NFV AZT + ddl + SQV/r AZT + 3TC + SQV/r d4T + 3TC + SQV/r AZT + ddl + NVP AZT + 3TC + NVP d4T + 3TC + NVP AZT + 3TC + ABC
CD4+ 100-200 sin evidencia clínica de enfermedad avanzada	AZT + ddl + EFV AZT + 3TC + EFV d4T + 3TC + EFV TFV + 3TC + EFV	AZT + ddl + IDV/r AZT + 3TC + IDV/r d4T + 3TC + IDV/r AZT + ddl + SQV/r AZT + 3TC + SQV/r d4T + 3TC + SQV/r
CD4+ <100 y evidencia clínica de enfermedad avanzada	AZT + ddl + IDV/r AZT + 3TC + IDV/r d4T + 3TC + IDV/r AZT + ddl + Lop/r AZT + 3TC + Lop/r d4T + 3TC + Lop/r AZT + ddl + SQV/r AZT + 3TC + SQV/r d4T + 3TC + SQV/r	AZT + ddl + EFV TFV + 3TC + EFV AZT + 3TC + EFV d4T + 3TC + EFV
En caso de mujer con potencial reproductivo	<p style="text-align: center;">Con CV <100,000 copias/ml AZT + ddl + NVP AZT + 3TC + NVP d4T + 3TC + NVP</p> <p style="text-align: center;">En todos los demás casos: AZT + ddl + IDV/r, AZT + 3TC + IDV/r ó d4T + 3TC + IDV/r AZT + ddl + NFV, AZT + 3TC + NFV ó d4T + 3TC + NFV AZT + ddl + SQV/r, AZT + 3TC + SQV/r ó d4T + 3TC + SQV/r</p>	

1.3 Criterios de Cambio de Tratamiento por Falla Terapéutica

Considerando las características de la historia natural de la enfermedad y el comportamiento del VIH, la falla al tratamiento debe ser anticipada, como parte de las estrategias del tratamiento ARV a largo plazo. Es de suma importancia definir el motivo de cambio de tratamiento para identificar la estrategia a seguir, de tal forma que se puede dividir en dos grandes grupos:

- **CAMBIO DE TRATAMIENTO DEBIDO A UN APEGO INADECUADO, EFECTOS ADVERSOS O INTOLERANCIA EN AUSENCIA DE FALLA (VIROLÓGICA, INMUNOLÓGICA O CLÍNICA)**

En este caso, mientras la actividad del tratamiento ARV se mantenga, y se pueda identificar el fármaco responsable del motivo del cambio, se puede realizar una sustitución individual (sustitución), manteniendo el resto del régimen (por ejemplo: cambio de d4T por AZT en el caso de anemia, cambio de NVP por EFV en el caso de alteraciones neurológicas características, o sustitución de IDV/r en vez de IDV por su falta de apego terapéutico).

En aquellos casos en los que el medicamento responsable de la toxicidad no pueda ser identificado, o se presente un evento adverso serio, el tratamiento deberá ser interrumpido hasta la resolución del mismo, en tanto se consideran opciones terapéuticas.

- **CAMBIO DE TRATAMIENTO POR FALLA**

En caso de falla, al primer o segundo esquema ARV, cuando se presumen pocas mutaciones asociadas a resistencia, el objetivo del tratamiento deberá enfocarse a lograr una supresión virológica completa (menor a 50 copias/ml).

En fallas subsecuentes, donde el espectro de resistencia aumenta, lograr una supresión virológica completa es un objetivo poco realista, por lo que se deberá enfocar a prevenir

la progresión clínica y la falla se definirá como un deterioro en la cuenta de CD4+ (disminución de 30% con respecto a la previa, si esta última es mayor a 100 células/ml) o la presencia de una infección oportunista seria.

Estrategias de Cambio

Es importante considerar que la falla terapéutica no siempre se asocia a resistencia viral, particularmente durante la fase inicial de rebote viral, cuando el virus se mantiene detectable a niveles bajos. En estas circunstancias es recomendable valorar problemas de apego, requerimientos dietéticos, interacciones medicamentosas y problemas de absorción del fármaco, como primera estrategia.

Una vez establecida la causa, existen diversas estrategias de cambio de tratamiento ARV según sea el requerimiento de acuerdo a lo previamente expuesto.

1) SUSTITUCIÓN

Consiste en el cambio único de un componente del esquema ARV establecido, el cual se considera responsable de problemas de apego, o toxicidad específica, conservando el resto del esquema sin modificaciones.

2) INTENSIFICACIÓN

Consiste en adicionar un fármaco al esquema ARV previo. Únicamente deberá considerarse cuando no exista evidencia de resistencia ARV o problemas de apego. Por lo general, los fármacos con una barrera genética limitada (ITRNN y 3TC) no deberán considerarse dentro de esta estrategia. En cambio, la intensificación con Rit como booster o potenciador de la farmacocinética del resto de los IP, a excepción de NFV, es una estrategia ampliamente aceptada.

3) CAMBIO TOTAL

Cuando la decisión del cambio es una falla virológica sostenida, el régimen recomendado deberá ser el que represente la mayor posibilidad de eficacia, basado en la historia previa de ARV de la o el paciente, su tolerabilidad y apego, así como estudios de resistencia en caso de contar con ellos. El nuevo esquema ARV deberá contener, al menos dos, e idealmente tres fármacos activos.

4) FALLAS MÚLTIPLES

Las o los pacientes con multiresistencia pueden verse beneficiados al continuar el tratamiento ARV, a pesar de presentar replicación viral persistente, ya que la evidencia demuestra una disminución en la progresión clínica de estos enfermos(as) en comparación con pacientes sin tratamiento ARV. Esto se debe a una capacidad de replicación del virus disminuida (viral fitness) en las cepas resistentes, en comparación al virus no resistente o silvestre, por lo que se recomienda continuar el tratamiento si la o el paciente lo tolera.

Criterios de Cambio por Falla

- 1) Pacientes bajo tratamiento previo con TARAA en quienes se obtuvo una supresión virológica completa (menor de 50 copias/al), que se presentan con un rebote de la CV persistente, confirmado en una segunda determinación mayor de 1,000 copias/al en un lapso no mayor a dos meses.
- 2) Pacientes que reciben tratamiento ARV subóptimo (por ejemplo: biterapia, combinaciones no aceptadas), independientemente de la CV y CD4+. En esta última circunstancia, si existe supresión virológica máxima, es posible que se encuentre en una fase muy temprana de la enfermedad, por lo que deberá replantearse la necesidad de continuar con tratamiento ARV o suspender el mismo.

- 3) Pacientes bajo tratamiento con TAAA durante al menos de seis meses, en los cuales no se alcanzó una respuesta terapéutica adecuada (menor de 50 copias/al para el primer y segundo esquemas de menos de 1 log en rescates subsecuentes, o disminución significativa de los CD4+, o progresión clínica de la enfermedad en pacientes en su tercer rescate o posteriores).

El nivel más bajo de la CV alcanzado durante los primeros meses del inicio del tratamiento ARV es predictivo del riesgo subsecuente de falla virológica.

Rebote Tansitorio de la Carga Viral (Viral Blips)

Algunas y algunos pacientes bajo TAAA presentan elevaciones transitorias de la CV que oscilan entre 50 a menos de 500 copias/al, sin identificar factores contribuyentes tales como interacciones medicamentosas, pobre apego, enfermedades coexistentes o vacunaciones recientes, que posteriormente, y sin ninguna acción, retornan a cifras indetectables por debajo de 50 copias/al.

La traducción clínica de estas elevaciones transitorias de la CV es controversial, debido a que existen algunos estudios que sugieren que se asocian a un incremento en el riesgo de falla virológica futura, sin embargo, no todos los estudios apoyan ésta información, por lo que hasta la fecha la recomendación consiste en monitorizar regularmente a la o el paciente (cada cuatro a seis meses con la finalidad de detectar fallas tempranas).

Estrategias para Optimizar los Esquemas de Rescate

- 1) La efectividad del tratamiento de rescate será mayor si la o el paciente no ha sido expuesto a una clase de medicamentos ARV, así como fármacos ante los que es poco factible que exista resistencia cruzada.

- 2) El esquema de rescate mostrará un mayor beneficio si el cambio se efectúa tempranamente con CV bajas (1,000 a 10,000), ya que continuar con el esquema, ante el que se ha presentado la falla, resultará en la acumulación de mutaciones con un incremento en la posibilidad de resistencia cruzada a nuevos medicamentos.
- 3) El estudio genotípico o fenotípico de resistencia es recomendable en aquellos casos en los que la elección del esquema de rescate es difícil, basado únicamente en la exposición previa de ARV.
- 4) Las concentraciones plasmáticas inadecuadas de los medicamentos pueden comprometer la respuesta al tratamiento ARV, por lo que deben considerarse factores tales como interacciones medicamentosas, problemas de absorción intestinal y, desde luego, apego terapéutico al momento de valorar un(a) paciente con falla terapéutica.

1.4 Esquema de Tratamiento Después de Falla Terapéutica al Primero

Después de más de seis años con TARAA, no existen muchos ensayos clínicos que definan con claridad cuál o cuáles son los tratamientos que son más recomendables cuando falla un primer esquema. La mayor parte de los cambios se basan en tres principios.

- 1) Cambiar todo el esquema que está fallando por nuevos medicamentos
- 2) Tratar de incrementar la potencia del esquema
- 3) No usar medicamentos con resistencia cruzada

Antes de llevar a efecto el cambio, además de corroborar la existencia de falla, es importante descartar mal apego, interacciones medicamentosas, e inadecuada dosificación, como causas del rebote de la CV, ya que el acercamiento es diferente.

Conforme se ha conocido más del desarrollo de resistencia, y en especial debido a que cruza entre varios miembros del mismo grupo, es claro que se ha comprendido que el mejor esquema de tratamiento para cualquier paciente es el primero, y que la posibilidad de actividad de un esquema de rescate es más reducida en la mayor parte de los casos.

Es importante enfatizar también que la resistencia cruzada es un fenómeno que depende de varios factores, entre los cuales el más importante es el tiempo en que la o el paciente ha permanecido fallando a un esquema específico. Entre más se prolongue la falla a un esquema más se acumulan mutaciones primarias y secundarias que generan resistencia entre los miembros del mismo grupo de medicamentos. Es muy importante considerar este hecho cuando se analizan los estudios publicados de secuenciación, ya que diferentes resultados reflejan, en realidad, diferentes escenarios de tiempo de falla.

A continuación se establecen recomendaciones, muchas basadas en la experiencia de las y los participantes del grupo de consenso y en cambios a medicamentos que ofrezcan la mayor posibilidad de eficacia. En estas recomendaciones no se considera la realización de un ensayo de resistencia genotípica, principalmente tomando en cuenta su limitada disponibilidad y la necesidad de una interpretación de expertas y expertos, más que en casos en los que no se tienen evidencia ni experiencia del mejor camino a seguir. En un capítulo posterior se describen los aspectos importantes de la resistencia y su aplicación a las decisiones clínicas.

Secuenciación de Nucleósidos

Se recomienda cambiar siempre a dos nuevos ITRAN. AZT generalmente debe ser cambiado a d4T y 3TC a ddI ó viceversa. Esto deja frecuentemente la combinación de d4T más ddI que debe evitarse por su toxicidad. El uso de ABC en combinaciones dobles no ha probado su eficacia.

De disponerse de TFV se puede asociar con 3TC ó con ddI, combinación con la que debe disminuirse la dosis de ddI (aunque no se sabe con certeza la dosificación) o administrarse el ddI sólo con alimentos. No se recomienda usar TFV con Atazanavir ó ABC, por la posibilidad de interacciones medicamentosas. Es importante considerar para el uso de TFV que tiene resistencia cruzada, cuando existe la mutación K65R después del uso de ddI ó ddC ó mutaciones de resistencia múltiple a nucleosidos, por lo que su utilidad en falla múltiple deberá ser evaluada.

TABLA 13
Secuenciación de Nucleósidos Ante Falla al
Primer Esquema de Tratamiento Antirretroviral

ESQUEMA ACTUAL (EN FALLA)	1ª ALTERNATIVA	OTRAS ALTERNATIVAS
AZT-ddI	TFV-3TC**, d4T-3TC	ABC-3TC, d4T-ABC*
AZT-3TC	TFV-ddI**, d4T-ddI	d4T-ABC*, ABC-ddI*
d4T-3TC	AZT-ddI	AZT-ABC*, TFV-ddI**
d4T-ddI	AZT-3TC	TFV-3TC**, ABC-3TC*
ddl-3TC	AZT-ABC*	d4T-ABC*
AZT-ddC	TFV-3TC**, d4T-3TC	d4T-ABC*
d4T-ddC	AZT-3TC	TFV-3TC**, AZT-ABC*
ABC-3TC	AZT-ddI	TFV-ddI**, d4T-ddI
d4T-ABC	AZT-ddI	AZT-3TC, TFV-3TC
AZT-ABC	d4T-3TC	d4T-ddI
TFV + 3TC	AZT-ddI	d4T-ddI, d4T-ABC

* La eficacia de estas combinaciones no ha sido comprobada, sin embargo, su tolerancia podría ser excelente.

** Al momento de contar con TFV se recomienda esta combinación como de elección por presentar menos efectos tóxicos y/o mayor eficacia.

Secuenciación de Esquemas con ITRNN

Los ITRNN poseen una baja barrera para el desarrollo de resistencia, por lo que es de esperarse que cuando un esquema triple con un miembro de esta clase falla se produce resistencia al mismo tiempo. Se considera que una vez que haya resistencia a un ITRNN existe resistencia a todos los miembros de la misma, en este caso se recomienda cambiar a otro triple esquema con dos nuevos ITRAN y de preferencia (primera alternativa) un IP: IDV ó Saquinavir (SQV) combinando con dosis bajas de Rit, y como segunda opción, únicamente con NFV.

Existen reportes aislados de la posible secuenciación de los ITRNN usando primariamente NVP, sin embargo, esta recomendación incluye únicamente casos con falla temprana que muy posiblemente no se detecten en forma frecuente en México (consultar el Subcapítulo 1.6 dedicado a “Resistencia”).

Secuenciación de Esquemas con IP

Los estudios existentes de secuenciación con IP son escasos y con un número limitado de pacientes, no obstante, de estos se puede concluir que sí es posible secuenciar los IP con otro IP, pero que uno de los aspectos claves para que esta secuenciación funcione es asegurar la potencia, lo que se ha logrado con la utilización de esquemas reforzados con Rit, así como el uso del AMP, que ha demostrado que puede actuar en contra de cepas resistentes a varios de los IP como NFV, IDV y SQV.

En todos los casos de falla a esquemas con IP con o sin dosis bajas de Rit se recomienda como primera opción el uso de LPV/r y como segunda opción IDV/r ó SQV/r (Rit 200 mg cada 12 horas), si se inició con NFV y AMP/r en los demás casos (excepto inicio con AMP). Cuando una o un paciente inició su tratamiento con AMP se recomienda cambiar a LPV/r, aunque la información existente al respecto es muy pobre y se sabe

que existe resistencia cruzada, y no se cuenta con una segunda opción conocida.

En los casos de pacientes que comenzaron su tratamiento con LPV/r, así como en los de pacientes con SQV/r en dosis completa, no existe a la fecha información clara que permita decidir claramente que esquema usar, por lo tanto se recomienda referir a la o el paciente a un tercer nivel y de ser posible realizar un ensayo de resistencia.

En vista de que los estudios de rescate con Atazanavir no han sido reproducidos y que su seguimiento es corto (24 semanas) no se puede hacer una recomendación formal para su uso en esta Guía.

La secuenciación, de un esquema triple con IP a un esquema con tres nuevos ITRAN ó dos nuevos ITRAN y un ITRNN, no ha sido estudiada adecuadamente pero en vista de consideraciones de potencia, específicamente, no se recomienda, por lo que preferentemente se deberán guardar ABC y EFV para un segundo rescate.

Secuenciación de un Esquema de Tres ITRAN

El esquema de triple ITRAN que es aceptado, y más comúnmente usado para pacientes vírgenes a tratamiento, es el AZT-3TC-ABC, aún cuando existen pacientes que están siendo manejados con otros triples ITRAN, como d4T-ddI-3TC y otras combinaciones de acuerdo a disponibilidad.

En todos los casos este es el tratamiento en el que mayor cuidado se debe tener en su seguimiento y el cual debe ser cambiado lo más pronto posible después de corroborar la falla virológica, ya que de no ser así se expone a la o el paciente al desarrollo de resistencia cruzada, no sólo entre los análogos timidínicos sino entre todos los miembros del grupo, lo que limita de manera importante las opciones futuras.

Existe muy poca experiencia de los resultados a largo plazo referentes a secuenciar un esquema de triple ITRAN una vez

que falla. Se recomienda cambiar a dos nucleósidos no usados anteriormente, de acuerdo a lo ya referido en la sección previa. En cuanto al tercer elemento del tratamiento es recomendable usar un IP reforzado con Rit (SQV, IDV, AMP ó LPV), con objeto de asegurar una adecuada potencia. En caso de falla a AZT-3TC-ABC se recomienda usar únicamente EFV con TFV y ddi.

TABLA 14
Elección del Segundo Esquema Antirretroviral
de Acuerdo al Tratamiento Usado

ESQUEMA INICIAL*	PRIMER RESCATE	
	Primera alternativa	Segunda alternativa
ESQUEMA INICIAL CON 2 ITRAN Y 1 ITRNN		
2 ITRAN + EFV ó NVP	2 nuevos ITRAN* + IDV/Rit ó SQV/Rit	2 nuevos ITRAN* + NFV
ESQUEMA INICIAL CON 2 ITRAN Y 1 IP		
2 ITRAN + NFV	2 nuevos ITRAN* + LPV/r*	2 nuevos ITRAN* IDV/r ó SQV/r
2 ITRAN + IDV ó SQV	2 nuevos ITRAN* + LPV/r* +	2 nuevos ITRAN* + AMP/r
2 ITRAN + AMP	2 nuevos ITRAN* + LPV/r	No existe una opción clara para secuenciar
ESQUEMA INICIAL CON 2 ITRAN Y 2 IP (dosis completa o reforzado) **		
2 ITRAN + IDV/r ó SQV/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r	2 nuevos ITRAN* AMP/r
2 ITRAN + AMP/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r	No existe una opción clara para secuenciar
2 ITRAN LPV/r	No existe una opción clara para secuenciar	No existe una opción clara para secuenciar
ESQUEMA INICIAL CON TRIPLE NUCLEOSIDO		
AZT- 3TC- ABC	2 nuevos ITRAN* + EFV *** ó LPV/r	2 nuevos ITRAN + AMP/r, IDV/r ó SQV/r
Otras combinaciones de 3 ITRAN	2 nuevos ITRAN* + AMP/r, IND/r ó SQV/r ó LPV/r	No existe una opción clara para secuenciar

* Seleccionados de acuerdo a la tabla previa.

** Se recomienda, de ser posible, realizar un ensayo de resistencia.

*** Únicamente se recomienda el uso de EFV cuando la combinación de ITRAN sea TNF-ddI.

1.5 Esquemas de Tratamiento de Rescate por Falla Terapéutica al Segundo o Subsecuentes

El uso de múltiples ARV y la falla a los mismos origina resistencia viral a medicamentos específicos usados, y frecuentemente resistencia cruzada, especialmente cuando el esquema es continuado a pesar de falla virológica evidente. Dada la complejidad del manejo es recomendable que en falla múltiple la o el paciente sea manejado por un servicio especializado y/o enviado a un tercer nivel de atención.

Es recomendable, para elegir el esquema a usar, que se realice un ensayo de resistencias, tomando en cuenta que este ensayo brindará información de los medicamentos que deben ser evitados pero no de los que si se deben de usar, ya que pueden existir resistencias en poblaciones minoritarias que no sean detectadas.

En caso de decidir usar un IP, se recomienda que este sea reforzado con Rit, lo que representa, probablemente, las más viables opciones AMP/r ó LPV/r, con lo que las mejores respuesta obtenidas con CV indetectable es alrededor de 30% y por un corto plazo.^{45 46} La introducción de LPV/r ha mejorado significativamente la terapia de rescate, pero es también claro que entre mayor sea el antecedente de uso de IP menor es la posibilidad de respuesta, especialmente cuando hay ocho o más mutaciones asociadas a resistencia del grupo y que nunca debe de vigilarse el desarrollo de dislipidemia.

El estudio ACTG 398 es, a la fecha, el más grande estudio de rescate,⁴⁷ donde fueron aleatorizados 481 pacientes con CV con más de 1,000 copias/al y extenso tratamiento para recibir un segundo IP o no. El estudio confirmó la sospecha que sólo 31% de las y los pacientes que recibieron un IP diferente alcanzó una CV menor a 200 copias/al después de 24 semanas. En el grupo que recibió dos IP la respuesta fue más alta (35% en comparación con el segundo que registró 23%).

La utilización de esquemas con cinco a nueve medicamentos,

llamados Mega o Giga-TAARA, consisten en usar la mayor posibilidad de medicamentos activos, pero dado el costo y lo importante de los efectos tóxicos no se recomienda usarlos ampliamente.

Es en este contexto de falla múltiple en donde el uso del IF T-20 probablemente se recomendaría, cuando existan más estudios que confirmen su actividad. En los casos que ameriten usarlo (a partir de la falla a segundo esquema) se recomienda que existan las siguientes condiciones: falla a tres clases de ARV, genotipo de resistencia que demuestre actividad para alguno de los siguientes medicamentos: TFV, EFV, AMP ó LPV y seguimiento en un servicio de tercer nivel con estrecha vigilancia.

La suspensión del tratamiento con objeto de obtener reversión de resistencia, que de hecho no es real sino sólo representa la repoblación de cepas no resistentes que se replican mejor, no se recomienda.

Puntos a Considerar en Terapia de Rescate

- 1) Qué clase de tratamiento previo ha tenido la o el paciente, por cuánto tiempo y los factores que hayan influido en el fracaso (como es la falla al apego, que de estar presente indica la necesidad de una evaluación más profunda del caso), si el panorama no es claro hay que hacer pruebas de resistencia en tanto continúa con su terapéutica.
- 2) Usar fármacos nuevos siempre que sea posible, pero vigilar estrechamente sus efectos negativos.
- 3) Efectuar el cambio de esquema oportunamente si existe falla para suprimir el VIH/ARN en plasma a niveles indetectables dentro de cuatro a seis meses de iniciar la terapia, o bien una persistente declinación en CD4+ en al menos dos mediciones separadas, ya que de no hacerlo así, se da al virus la oportunidad de desarrollar más mutaciones y mayor resistencia: a mayor CV más difícil control.
- 4) Utilizar siempre IP reforzados con bajas dosis de Rit como SQV/r ó LPV/r.

- 5) Si la o el paciente no ha usado algún ITRAN, habrá que considerarlo, pero se deben valorar posibles resistencias cruzadas.
- 6) No se debe pedir demasiada cooperación a las y los pacientes, habrá que considerar que muy pocos pueden llevar un Mega o Giga-TARAA.
- 7) Estimular a las y los pacientes con el argumento de que otros fármacos vienen en camino y no etiquetarlos como “intratables”.
- 8) Si los CD4+ lo permiten no se debe dar una nueva droga (sola), se deberá esperar por una segunda para obtener un efecto contundente, continuando, en tanto, con el mismo régimen establecido previamente, el que dé al menos una

reducción parcial en la CV.

1.6 Uso de Pruebas de Resistencia en el Manejo del Tratamiento

Resistencia a ARV

La resistencia del VIH a los ARV se define como el aumento en la capacidad de replicación viral (*Viral Fitness*) en presencia de uno o varios medicamentos. Como todas las características biológicas, la resistencia a ARV tiene su origen genotípico y su traducción fenotípica. La resistencia genotípica se refiere a las mutaciones en la secuencia del gene blanco de los ARV (transcriptasa reversa o proteasa) que se asocian a mayor capacidad de replicación viral, mientras que la resistencia fenotípica es la pérdida de susceptibilidad a un medicamento, medida como un incremento en la concentración inhibitoria 50 a 90% con respecto a una cepa no resistente y que se refiere como el aumento de veces (x) de dicha concentración de referencia.

La resistencia a ARV es originada por la gran replicación viral existente (cerca de 10 billones de viriones producidos por día) en presencia de una enzima transcriptasa reversa defectuosa que comete un error de copia del genoma viral cada vez que hace una nueva copia, lo que origina mutaciones al azar; algunas con características fenotípicas bien determinadas, traduciéndose en la presencia de variantes virales diferentes llamadas cuasiespecies ¿Cuáles de estas predominan?, depende de presiones selectivas de tipo “*Darwiniano*”, una de las cuales es la presencia de medicamentos. Se calcula que cada día se genera al azar al menos una cepa con una mutación asociada a resistencia a ARV.

Antes del inicio del tratamiento, las cepas predominantes en una persona son las susceptibles, aunque existen algunas con resistencia baja presentes pero con menor capacidad de replicación. Esto explica el por qué se han podido detectar mutaciones asociadas a resistencia, incluso antes del uso de

cualquier ARV en esa o ese paciente, o antes de la existencia o uso clínico de dicho medicamento.

Al utilizar un tratamiento que no suprima 100% la replicación viral, predominarán entonces las cepas resistentes pero de baja capacidad replicativa, lo que se traduce en control parcial viral (es decir CV baja pero no indetectable) e incremento de CD4+ . Si se persiste en esta situación se acumularán más mutaciones y los virus tenderán a replicarse mejor y recuperar su capacidad replicativa previa, con lo que se origina la falla virológica.

Entre más se mantenga el efecto de presión selectiva y replicación viral residual (es decir, mientras más se perpetúe la falla al tratamiento sin cambiarlo, se acumularán más mutaciones), existirán más posibilidades de resistencia cruzada y menor será la respuesta a otros medicamentos. Este hecho sugiere, en presencia de falla virológica, un cambio temprano de ARV; recomendación que debe adaptarse a la situación específica de cada paciente.

A las mutaciones seleccionadas específicamente por cada medicamento se les llama mutaciones primarias, las cuales generalmente están presentes al momento del rebote de la CV, si este está relacionado con el medicamento al que esta mutación se asocia. Las mutaciones secundarias son, en general, compensatorias a las primarias, pero son las responsables de aumentar la capacidad replicativa y la resistencia cruzada.

Es importante también mencionar que cada medicamento tiene una diferente barrera genética. Así, medicamentos como 3TC con una baja barrera genética, desarrollan gran resistencia con una sola mutación, mientras que otros como IDV, con una alta barrera genética, desarrollan alta resistencia con tres o más mutaciones que deben acumularse en la misma partícula viral.

Las mutaciones asociadas a resistencia en la transcriptasa reversa son diversas y en general específicas de cada medicamento, sin embargo, recientemente se han descrito dos fenómenos de gran importancia en relación a resistencia de los ITRAN. El primero es el de multiresistencia entre ITRAN, que

está relacionada con la presencia de mutaciones específicas como 151 y la inserción en la posición 69. Por otro lado, se han descrito las denominadas TAMs, NAMs ó ZAMs, o mutaciones asociadas a análogos timidínicos, a nucleósidos o a AZT, respectivamente, entre las que destacan todas las mutaciones primarias a AZT y otras como 44D, 69D, 75M y 118I, cuyo efecto es acumulativo y causan resistencia cruzada, en especial entre d4T y AZT, pero también entre otros nucleósidos.

La resistencia a ITRNN se desarrolla rápidamente en vista de una baja barrera genética pero es más importante el hecho de que implica el desarrollo de mutaciones comunes a los tres miembros de este grupo, por lo que la resistencia cruzada es un fenómeno frecuente que evita en la mayor parte de los casos secuenciar medicamentos de este grupo.

En el caso de los IP, existen en general mutaciones primarias particulares para cada uno de ellos, con algunas excepciones como aquellas en las posiciones 82 y 84, sin embargo, es relevante destacar que un número importante de mutaciones secundarias son comunes, lo que se ha asociado con resistencia fenotípica cruzada tal y como lo han demostrado diversos trabajos. El patrón de mutaciones específico para resistencia a LPV/r no ha sido determinado, no obstante, se ha sugerido que para que se desarrolle un grado relevante de resistencia es necesaria la acumulación de 10 mutaciones debidas a una elevada barrera genética.

La resistencia cruzada entre los grupos de ARV es diferente y se asocia a la presencia de mutaciones comunes y a la existencia de multiresistencia, relacionándose directamente con la posibilidad de secuenciar elementos del mismo grupo.

Finalmente, es importante destacar otro fenómeno de descripción reciente, que es el de hipersusceptibilidad. En esta situación, la presencia de ciertas mutaciones asociadas a resistencia a un medicamento se relaciona con una mayor susceptibilidad a otro. Este es el caso de la mutación V82F para SQV, la N88S para AMP, varias mutaciones de nucleósidos que aumentan la susceptibilidad a no nucleósidos y quizás la más men-

cionada, es la mutación M184V asociada a resistencia a 3TC y que mantiene la susceptibilidad a AZT ó incluso la aumenta. Esta mutación, que ha sido ampliamente mencionada, se ha hecho responsable del mantenimiento de la respuesta antiviral en esquemas dobles de AZT y 3TC, y que después de un lapso de este esquema doble (12 semanas) al añadir, ya sea IDV (AVANTI 2), NFV (AVANTI 3) ó ABC (CNA3003 y 3009) la respuesta es prácticamente igual que si se hubiera iniciado con el triple esquema. No obstante, es importante colocar este efecto en un lugar adecuado, ya que se ha mencionado como estrategia mantener siempre 3TC en todos los esquemas que recibe una persona a través de su vida. Esto es claramente inadecuado.

Ensayos de Resistencia a ARV

En vista de la importancia de la resistencia a ARV, tanto como fenómeno cardinal de la falla virológica a TARAA como por su relevancia en la selección de tratamientos subsecuentes o de rescate, la existencia de resistencia cruzada, así como la cada vez más frecuente transmisión de cepas resistentes, se han implementado los ensayos que detectan resistencia, cuyo uso se ha diseminado rápidamente. Pero es muy importante establecer sus bondades y sus deficiencias, en especial tomando en consideración que desde el año 2000 estos ensayos son recomendados por las guías norteamericanas y europeas para su uso clínico.

En general, actualmente se puede señalar que estos ensayos tienen una forma de reporte complicada, tienen un costo elevado y poseen además muchas otras limitantes que son enumeradas a continuación:

- 1) Ofrecen información sólo de variantes virales predominantes. En vista de la gran cantidad de variantes circulantes, el análisis tanto fenotípico como genotípico únicamente ofrece información de variantes predominantes, es decir, entre 10 y 25% de todas las existentes. Este hecho significa que no detectan mutantes minoritarias o escondidas (en santuarios), seleccionadas pobremente por el tratamiento actual, o aquellas que fueron seleccionadas por un tratamiento previo. De esta manera los resultados expresados

deben ser analizados de la siguiente manera:

- A) Si se reporta resistencia, este hallazgo es un buen predictor de falla si se usa este medicamento, pero debe tomarse en cuenta que la resistencia in vitro puede diferir de la presente in vivo y que este resultado no define el efecto de incrementar las concentraciones de medicamento como cuando se adicionó Rit.
 - B) Si se reporta susceptibilidad, este hallazgo, definitivamente, no garantiza que el medicamento vaya a funcionar en vista de variantes minoritarias y en especial cuando este medicamento, o alguno de los no nucleósidos, ha sido usado previamente (no en el esquema actual).
- 2) Los ensayos actuales tienen una baja sensibilidad, ya que sólo son útiles cuando la CV se encuentra por arriba de 1,000 copias/ml, lo cual limita la detección temprana de resistencia.
- 3) El ensayo de resistencia debe realizarse cuando el tratamiento ARV está siendo administrado, debido a que, si se ha suspendido, las variantes susceptibles tienden paulatinamente a ocupar la población mayoritaria, ya que por definición son más aptas para replicarse que cualquiera de las resistentes, haciendo más difícil la detección de mutantes y por lo tanto limitando su valor predictivo. Este hecho ejemplifica también la incapacidad relativa de estos ensayos para determinar resistencia a medicamentos de esquemas previos dada la desaparición de la presión selectiva específica a dichos medicamentos.

Uso de los Ensayos de Resistencia a ARV

Se pueden establecer, en forma específica y consensuada, las siguientes recomendaciones para el uso de los ensayos de resistencia.

INICIO DE TRATAMIENTO

- a) Infección primaria:

En forma global se ha detectado que 15% de las nuevas infecciones se relacionan a transmisión de cepas resistentes, encontrándose que es más frecuente en forma reciente la transmisión de cepas con alta resistencia o con resistencia múltiple. Un ensayo de resistencia durante la infección primaria puede ayudar a decidir cual esquema de tratamiento se debe comenzar aún cuando esta maniobra no se realice hasta años después.

b) Embarazo.

c) Profilaxis postexposición.

En ambos casos un ensayo de resistencia en la madre y en la posible fuente de infección son de gran utilidad para optimizar el tratamiento en la madre, el neonato y la persona expuesta. El ensayo en la o el recién nacido equivale al de infección primaria, y es de especial interés considerando que no todas las variantes virales (incluyendo las resistentes) son transmitidas uniformemente de madre a hijo o hijo.

CAMBIO DE TRATAMIENTO DURANTE FALLA

- Determinar esquema ante falla virológica a un segundo, tercer o cuarto esquema en falla.

Esta es quizás la indicación más clara de los ensayos de resistencia. Debe mencionarse expresamente su toma durante el tratamiento en falla y no después de suspenderlo. Probablemente el ensayo genotípico sea de mayor utilidad en una falla al primer esquema ARV y uno fenotípico ante falla múltiple.

No se recomienda el uso de pruebas de resistencia en falla al primer esquema porque existen suficientes opciones para el cambio de todo el esquema y porque en caso de realizar en falla temprana no existe una clara conducta a seguir de acuer-

do con los posibles resultados.

1.7 Apego al Tratamiento

Uno de los más graves problemas con que se encuentran las y los profesionales de la salud es con el incumplimiento, por parte de las y los pacientes, de los regímenes prescritos, denominándose a estos errores como la falta de apego (o adherencia) al tratamiento ARV.

Es poco común la terapia que no representa una molestia para la o el paciente, lo que comprende, desde los efectos físicos de los fármacos o la cirugía hasta los efectos mentales que conllevan los propios padecimientos. Por otro lado, es necesario enfatizar que toda terapia eficaz dependerá de la capacidad de la o el paciente para sujetarse a un tratamiento, pese a los inconvenientes de orden físico y psicológico, como pudieran ser, por ejemplo: depresión, miedos, dolores, etcétera.

El apego es un complejo fenómeno que comprende, desde el comienzo del tratamiento, el seguimiento de todo tipo de prescripciones y orientaciones hasta alcanzar la continuidad y adaptación al mismo. Como es señalado por Buceta,⁵⁰ el apego constituye el quinto hábito (junto a la dieta, el consumo de tabaco, la falta de ejercicio y el consumo de alcohol) sobre el que hay que intervenir para favorecer el éxito terapéutico. Asimismo, el término “adherencia (apego)” implica un plan de tratamiento de colaboración, voluntario y activo, que incorpora las creencias y actitudes de la o el paciente (Kristeller y cols.).⁵¹

EL APEGO COMPRENDE DIVERSAS CONDUCTAS RECOMENDADAS

- Propagación y mantenimiento de un programa de tratamiento
- Asistencia a citas de seguimiento
- Uso correcto de medicamentos
- Realizar cambios apropiados en el estilo de vida
- Evitar conductas contraindicadas

Es indudable que el uso del TARAA ha repercutido en forma importante en el decremento de la mortalidad y en la incidencia de las complicaciones por gérmenes oportunistas que se asocian a la infección por el VIH. Desde 1996, con la introducción de los nuevos fármacos para esquemas de tratamiento de tipo divergente se crearon expectativas muy optimistas sobre el control de la infección; sin embargo, como punto fundamental se determinó que un apego estricto a estos esquemas múltiples son el factor determinante para alcanzar los beneficios terapéuticos que llevarán a un nivel adecuado de la supresión de la replicación viral y la prevención en el desarrollo de resistencias futuras.

De inicio, los esquemas que contienen IP fueron los modelos ortodoxos de tres o más fármacos, a los que se sumaron en forma posterior las combinaciones triples que incluyen ITRNN con ITRAN y aquellos conformados exclusivamente por triples ITRAN, los cuales se han popularizado recientemente.^{54 55 56}

En forma simultánea, también fue reconocido que el verdadero éxito tiene una relación muy estrecha con los elevados estándares de apego, situación que es muy difícil de alcanzar con base en la experiencia observada. Es importante reconocer que este tipo de esquemas y en especial aquellos que están conformados con IP, requieren de múltiples dosis y tienen diversas especificaciones sobre su manejo (como es su ingestión y relación con los hábitos alimenticios de la o el paciente, entre otros), además de que no se deben olvidar los efectos tóxicos a corto y mediano plazo, así como el número considerable de interacciones entre diversos fármacos.

Otros obstáculos para alcanzar el éxito terapéutico son los cambios metabólicos y los cambios morfológicos en la constitución corpórea de la persona,⁵⁷ y si finalmente se añade el desarrollo de resistencias a los antivirales, el total de factores negativos que conlleven al éxito terapéutico son muy elevados. Con base en lo anterior, se ha establecido que un reto importante es encontrar los mecanismos que aseguren un apego adecuado. En México, estudios reportados por el Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA de la Secretaría de

Salud (CENSIDA), en pacientes tanto institucionales como privados, señalan que las principales determinantes en la suspensión del tratamiento fueron: el costo de los medicamentos, los efectos secundarios y la escasa disponibilidad de los propios fármacos,⁵⁸ así como el desconocimiento parcial o total por parte de la o el paciente de los efectos colaterales y consecuencias de la falta de apego, falla o resistencia.

Estos resultados son compatibles con estudios de adherencia (apego) en los Estados Unidos, efectuados en población adulta mayor, como los de Margaret Chesney,⁵⁹ los cuales han reportado primordialmente los efectos secundarios, así como la dificultad para manejar un gran número de pastillas. Para Halkitis y cols.,⁶⁰ los efectos secundarios al fármaco fueron las causas principales del no apego, lo que aunado a las alteraciones de tipo psicológico, como la depresión severa, ocasionaron la interrupción del tratamiento en 18% de los casos, entre las 12 y las 24 semanas (Sheryl Catz).⁶¹

En publicaciones de mayor difusión como es la “Guía para el uso de ARV” de la *International AIDS Society*, se ha declarado que no tener un excelente apego al tratamiento puede resultar tanto en un descontrol sobre la replicación viral como permitir la emergencia de cepas resistentes a las drogas. Aún en los periodos limitados, el paso del no apego a un tratamiento agresivo puede producir una rápida repoblación viral en el tejido linfoide,^{62 63 64} estableciéndose un potencial de resistencia cruzada entre los IP disponibles, por lo que la eficacia a futuras opciones puede verse seriamente comprometida.

Si la tendencia universal es aplicar esquemas potentes en combinaciones de al menos tres fármacos, la disyuntiva es qué hacer para fomentar el apego. Pero hay que reconocer que las determinantes del fracaso, los mecanismos de medición y su control, así como las estrategias prácticas que fomenten el apego aún están poco estandarizadas y son poco claras, ya

que como ejemplo claro no es posible cuantificar el grado del apego para evitar la resistencia.

Consideraciones Sobre el Apego

Por lo que respecta a otras enfermedades la literatura médica es clara al señalar la dificultad que presenta la o el paciente para apegarse, incluso, a tratamientos demasiado simples o sencillos.

Los reportes sobre hipertensión indican que la tercera parte de las y los pacientes toma los medicamentos como se le indicó, otra tercera parte no los toma o los toma en dosis subóptimas y el restante lo hace en forma intermitente.⁶⁵

La edad, la raza, el sexo, el nivel educativo y el nivel socio-económico no han sido, hasta el momento, factores predictivos de escaso apego. Cabe señalar que también la ingesta de alcohol o el uso activo de drogas se ha asociado con la pobre eficacia del apego. De este modo, se ha demostrado que la posología de una vez al día alcanza hasta 90% de éxito, dos veces al día 80% y tres o más veces al día 65%.

El mecanismo de medición del apego es aún demasiado imperfecto. El autorreporte de la o el paciente es pobre como indicador; aunque un resultado del escaso apego manifestado por la o el propio paciente tiene un fuerte valor predictivo y debe ser observado en forma seria. De igual forma, la estimación que el propio médico o médica tiene sobre la o el paciente también es un instrumento limitado, ya que las diversas estrategias como el contador de tabletas, los reportes de movimientos en farmacia y los contadores computarizados de los recipientes que contienen los medicamentos, han mostrado enormes diferencias en diversos estudios.

A pesar de todo, la entrevista directa con la o el paciente está considerada como el mejor sistema de interacción mediante el cual es posible evaluar una serie de aspectos en relación con la motivación de la o el paciente, al tiempo que establece la posibilidad de una adecuada relación interpersonal que

posibilita el intercambio de información confidencial a la que no se tiene acceso a través de otros métodos.

En consecuencia, es mediante la entrevista como se tiene la oportunidad de conocer los fracasos de la persona por apearse a tratamientos previos de cualquier índole, siendo uno de los mejores predictores de la posibilidad futura de no apego, por lo tanto, es recomendable hacer un leve sondeo sobre el apego desde las primeras entrevistas, sugiriendo que se pregunte, de manera no amenazante y sin emitir juicios de valor, sobre el apego a medicamentos prescritos en el pasado.

Entonces, si se considera al apego como una conducta compleja al analizar los factores predictores de eficacia en el apego, es importante ver las características propias de la o el paciente, del régimen terapéutico, la relación médico-paciente y el modelo asistencial al que está sometido(a) el paciente. La depresión y la farmacodependencia se correlacionan con el no apego, mientras que el conocimiento de la enfermedad, la utilidad de los fármacos y la corresponsabilidad en el control de la enfermedad son factores predictivos positivos.

Como se mencionó anteriormente, las características demográficas no tienen valor predictivo, pero hay inconsistencia entre diferentes reportes. En lo que concierne al régimen terapéutico, el apego decrece en relación inversamente proporcional al número de dosis y tabletas que se ingieren por día.

La duración del tratamiento también es un factor importante, ya que el apego disminuye en la medida que transcurre el tiempo, lo que puede ser considerado como elemento para posponer el tratamiento hasta que exista la posibilidad de progresión de la enfermedad. La relación médico-paciente también es fundamental y no debe pasarse por alto, ya que esta relación puede dar como resultado mayor confianza hacia la o el médico tratante y hay mayores probabilidades de sinceridad, si está fallando en la toma de su tratamiento, y predecir el éxito en el tratamiento ARV.

Numerosos estudios han sido concluyentes en la buena relación como pieza fundamental en el apego, incluyendo un nuevo estudio dirigido sobre pacientes (Kaplan 1999). De acuerdo con Patterson y cols., la gran mayoría del personal de salud tiene la creencia errónea que puede predecir el apego de la persona, no obstante, las variables que considera el propio(a) paciente como fundamentales en el escaso apego varían en forma sustancial a aquellas que son argumentadas por el propio personal de salud, como se presenta en la TABLA 15.

Estudios elaborados por Chesney y cols., en relación con el número de dosis perdidas, indagaron el número de dosis no ingeridas en las últimas 24 horas, 48 y hasta dos semanas previas a la recolección de la información, encontrando que 10% no había ingerido una dosis por lo menos, seguido de 20% a las 48 horas y 36% en las últimas dos semanas. Reportes muy similares han sido encontrados en investigaciones elaboradas por el *San Francisco General Hospital* en 1998.

Al considerar también que en el apego intervienen otros factores importantes, como son: el horario, las características de ingesta, el tipo de alimentos o las restricciones alimentarias que deben observarse. Gallant y cols., en una encuesta telefónica en 665 pacientes, encontró conductas de no apego en las últimas 24 horas en 26% de las y los pacientes.

Fomento del Apego

Las nuevas terapias de combinación cada día son, aparentemente, menos complejas, dado que, por un lado, han tenido reducciones en la posología, y por el otro, ya no hay tantas indicaciones asociadas con respecto a la alimentación, pero un gran número de pacientes que son manejados con IP aún deben tomar veinte pastillas o más por día y algunos de éstos todavía requieren administración conjunta con alimentos y grasas.

A pesar de los avances biofarmacológicos el régimen de terapia combinada para una persona que vive con el VIH está entre los más complejos que se hayan prescrito para pacientes que deben manejarse a mediano y largo plazo. La literatura sobre este tópico antes del advenimiento de este tipo de terapias sólo consideró a la asociación entre la ingesta del medicamento y la complejidad del régimen, y determinó que el buen apego se alcanzaba si existía remoción de síntomas, mientras que se vería afectado si los medicamentos producían efectos secundarios.

Desafortunadamente, a pesar de la disminución en la posología con las nuevas terapias para el VIH/SIDA, las combinaciones actuales a menudo están asociadas con severos efectos secundarios, como son: diarrea, ⁶⁶⁶⁷fatiga, náusea, vómito y neuropatía periférica, entre otras. Esto representa para la y el paciente un descontrol psicológico y emocional, ya que en muchas ocasiones antes de la ingesta del tratamiento ARV no presentaba síntomas físicos y como respuesta del tratamiento puede ser reflejado en el organismo, y la decisión inmediata de la o el paciente es la interrupción parcial o total del tratamiento ARV.

Propósito del Tratamiento

El objetivo del tratamiento es bajar la CV hasta niveles no detectable. Si el tratamiento no alcanza la reducción esperada o los resultados son de dudoso éxito, deben considerarse diversas razones, entre las que se encuentran los factores del huésped como elementos que interfieren en la respuesta del medicamento. Estos factores del huésped son las características individuales que afectan la farmacocinética de la droga, por ejemplo, las alteraciones de tipo gastrointestinal que interfieren la buena absorción del medicamento.

Hay estudios que indican que las resistencias pueden producirse en tan sólo una semana de toma irregular o en las dosis subóptimas de esta. Si la resistencia se desarrolla a un IP, este

inhibidor pierde su efectividad, ya que en algunos casos puede establecerse una resistencia cruzada que incluya a aquellos medicamentos que la o el paciente nunca ha ingerido, y esta situación limita en forma importante las variantes terapéuticas que la o el médico y la o el paciente deben tomar para alcanzar los objetivos terapéuticos.

Previo a 1998 hay escasos reportes publicados del apego. El énfasis de estos primeros reportes se dirigieron básicamente a la ingesta de AZT y sólo dos estudios^{68 69} presentaron datos que incluían personas con terapia combinada. Uno de estos trabajos incluyó a 30% de pacientes con terapia doble, reportando que la complejidad en la ingesta, la falta de conocimiento sobre su padecimiento y el efecto de los medicamentos fueron las causas que se asociaron al no apego.

En la mayoría de estos estudios, previos a la era de la triple terapia, el apego fue definido como el apego a la posología en un mínimo de 80% de las dosis prescritas, y sólo 42% se encontró en el rubro de éxito, a pesar de tratarse de monoterapia.

Por todo lo anterior, puede concluirse que con base en la biodisponibilidad y la farmacocinética de las drogas, el apego debe manifestarse no sólo en términos del número de tabletas ingeridas por día sino también en las características asociadas al tipo de alimentación, cantidad de líquidos y consideraciones específicas que aseguren la buena absorción del fármaco.

Por lo que se concluye que entre las razones aducidas por las y los pacientes para el no apego se encuentran:

- La no disponibilidad del fármaco en el momento de la ingesta
- Olvido momentáneo
- Desconocimiento de la enfermedad
- Horario de ingesta que interfiere con el sueño, reuniones, comidas, etcétera

- Otras ocupaciones que obstaculizan la ingesta
- Viajes y desplazamientos
- Uso de alcohol y drogas
- Dificultad en la ingesta (demasiadas pastillas, demasiado grandes)
- Dificultad para asumir la enfermedad
- Patología orgánica, emocional concomitante
- Desequilibrio psicológico
- Incapacidad de mantener la privacidad durante la ingesta
- Poca responsabilidad de su salud
- Costos elevados

Apego en la Era del TARAA

Dada la importancia de la infección por el VIH y las bajas cifras de apego en cualquier enfermedad crónica, es relevante establecer estrategias adecuadas que incrementen el apego, ya que no existen recetas mágicas.

Para iniciar el tratamiento y que este contemple un fin exitoso, el factor de mayor trascendencia es si la o el paciente está preparado para comenzar la terapia ARV, ya que él mismo es el mejor juez para decidir en qué momento iniciar su régimen, para lo que debe estar bien informado sobre todos los detalles que conciernen a la ingesta de los ARV y de las consecuencias del no apego; de ahí que a la mayoría de las y los pacientes se les debe proporcionar una información exhaustiva que se adecue a sus necesidades.

Es necesario incrementar una adecuada consejería en tratamiento, realizar talleres informativos, vivenciales, de las y los pacientes candidatos a tomar tratamiento ARV o de quienes ya están en seguimientos clínicos.

Es fundamental tomarse el tiempo necesario para comprender cabalmente el estilo de vida de la o el paciente para prescribir el régimen adecuado, ya que el inicio precipitado es circunstancial y sólo corresponde a situaciones muy concretas, como el embarazo y el parto.

Las razones para iniciar un tratamiento pueden resultar fundamentales en la eficacia del apego a los ARV, no es lo mismo que se dé por mandato autoritario de la o el médico, que por un acuerdo médico-paciente para mantener la salud y controlar la enfermedad, el considerar estos motivos que los lleva a iniciar tratamiento, pueden no ser motivo suficiente para responsabilizarse de su situación y tener un apego.

Estrategias Relacionadas con la o el Paciente

El primer punto se concreta en negociar un plan de tratamiento que la o el paciente comprenda y acepte, el cual debe adecuarse a sus condiciones generales de vida, teniendo en cuenta sus limitantes. Este proceso de consejería en tratamiento requiere tiempo (dos a tres visitas) y tiene la finalidad de informar a la o el paciente sobre el padecimiento, explicar los objetivos del tratamiento, acordar el manejo a corto, mediano y largo plazos, determinar los efectos secundarios e interacciones medicamentosas, así como evidenciar las consecuencias del escaso apego. El involucrar a personas del medio familiar o social también tiene repercusiones favorables.

El uso de estrategias que faciliten la ingesta oportuna de los medicamentos deben ser apoyadas por herramientas tales como despertadores, alarmas, llamadas telefónicas, pastilleros,

entre otras, con la finalidad de que se incorporen los fármacos a los hábitos cotidianos, tal como se ha venido reiterando desde el inicio de este Subcapítulo.

Adicionalmente, la búsqueda de ayuda externa por medio de grupos de apoyo se traduce en resultados adecuados.

Como ya se ha hecho referencia, establecer una comunicación adecuada que responda a todas las inquietudes de la o el paciente y que se sustente no sólo en una buena relación médico-paciente, si no en el trabajo estructurado por un grupo interdisciplinario de salud con participación del área de salud mental (psicológica) y la de trabajo social, redituará en un incremento en el factor de éxito.

TABLA 15
Factores de la y el Paciente Asociados al no Apego

FUERTEMENTE ASOCIADOS	Depresión o problemas psicológicos relacionados o no al VIH/SIDA e ITS
	Alcoholismo/Drogadicción
	Adherencia previa defectuosa
	Desconocer las causas de falla terapéutica y sus repercusiones
	Desconocer los efectos secundarios y las interacciones medicamentosas
	Interpretación inadecuada de las indicaciones médicas
MODERADAMENTE ASOCIADOS	Sexo
	Raza
	Edad
	Estadio del padecimiento
SIN ASOCIACIÓN	Nivel de escolaridad
	Nivel socioeconómico
	Factor de riesgo para VIH (forma de transmisión)
	Ocupación

Fuente: Cheever. A guide to clinical care of women with HIV, 1999. p.141.

TABLA 16
Estrategias para Aumentar el Apego

ENFOCADA AL PACIENTE	Negociar un plan terapéutico que el paciente entienda y acepte
	Darse tiempo para explicar el objetivo del tratamiento y la necesidad del apego
	Buscar apoyo familiar y social
	Utilizar estrategias reforzadoras y elementos con fines recordatorios (avisos directos e indirectos)
	Acoelar el régimen terapéutico a sus hábitos de vida
	Participación en grupos de apoyo
ENFOCADA A MEDICAMENTOS	Informar al paciente anticipadamente de efectos secundarios
	Disminuir las restricciones alimentarias
	Evitar interacciones medicamentosas adversas
	Establecer posologías fáciles

Algunas alternativas para medir apego indirectamente pueden ser:

- Resultados de linfocitos CD4+ y CV.
- Estado Clínico.
- Conteo de pastillas.
- Estrategias relacionadas con el personal de salud.

TABLA 17
Estrategias para Aumentar el Apego
Enfocadas al Personal de Salud

1. Establecer comunicación adecuada (Mejorar la relación Médico-Paciente)
2. Establecer actividades educativas
3. Monitoreo permanente sobre el nivel de apego (visitas programadas)
4. Detección de factores adversos al apego (depresión, patología concomitante)
5. Involucrar al equipo de salud
6. Entrevistas directas con la o el paciente
7. Talleres y Consejería en tratamiento

1.8 Atención y Tratamiento de la Exposición Ocupacional al VIH en las y los Trabajadores de la Salud

Se define como trabajadoras o trabajadores de la salud (TDS) a cualquier persona, mujeres y hombres (médicos, enfermeras, químicos, empleados, estudiantes o voluntarios), cuyas actividades involucran el contacto con enfermos(as) o con sangre u otros fluidos biológicos provenientes de pacientes en una institución de salud. Se considera exposición al contacto directo con sangre o fluidos biológicos que contengan sangre contaminados con el VIH.

Entre los TDS, desde el punto de vista ocupacional, el principal riesgo para la adquisición de la infección por el VIH es la exposición percutánea con sangre o con productos que contengan sangre de personas que viven con el VIH/SIDA. Aunque otros tipos de exposición pueden ser ocasionalmente responsables de una infección de tipo ocupacional, el riesgo para la transmisión del VIH por estas rutas es significativamente menor al de la vía percutánea. Las modalidades de transmisión del VIH a través de la sangre comprenden: inoculación percutánea (punciones), contaminación de heridas abiertas o piel con pérdida de continuidad y exposición de mucosas.

Entre las y los TDS la causa más común de exposición percutánea con sangre contaminada con el VIH son los accidentes con agujas u objetos punzocortantes contaminados con sangre.

Diversos son los productos biológicos de los cuales se ha aislado el VIH, no obstante, únicamente la sangre y sus derivados, el semen, las secreciones vaginales, el líquido amniótico y la leche se han identificado como vehículos de transmisión de la infección por el VIH. De todos ellos, definitivamente los productos con que las y los TDS tienen mayor posibilidad de estar en contacto son la sangre y sus derivados.

Riesgo de Infección Ocupacional Postexposición en las y los TDS

En los Estados Unidos, hasta Junio del año 2000, 56 TDS o trabajadores(as) de laboratorios científicos se habían infectado por el VIH de manera ocupacional, además de haberse informado otros 138 episodios de infección posiblemente relacionados a transmisión por exposición ocupacional. De los casos de seroconversión ocupacional corroborada en TDS estadounidenses, 49 fueron debidos a exposición percutánea secundaria a punciones accidentales con agujas o cortadura con objetos punzocortantes contaminados con material que contenía el VIH-1, cinco casos fueron asociados con exposición significativa de sangre con membranas mucosas y en dos casos los TDS tenían heridas con pérdida de la solución de continuidad de la piel cuando tuvieron contacto con sangre contaminada.

Diversos estudios, de manera prospectiva, han tenido seguimiento y se ha evaluado el riesgo de infección ocupacional en TDS que han tenido exposición con sangre o productos que contenían sangre de pacientes seropositivos al VIH. Conjuntando el total de personas incluidas en estos estudios se ha logrado estudiar a 4,867 personas, de las cuales 15 presentaron seroconversión; con estas cifras se estableció un riesgo de infección del 0.31% con un intervalo de confianza al 95% de 0.20 a 0.57.

Con una metodología similar se conjuntaron 2,071 TDS que tuvieron contacto de sangre con membranas mucosas o con piel no intacta, el riesgo determinado de seroconversión fue de 0.09% con intervalo de confianza al 95% de 0.006% a 0.5%.

Aunque se ha informado infección en TDS después del contacto de piel intacta con sangre contaminada, el riesgo de transmisión del VIH que este tipo de contacto representa no ha sido determinado. Se estudiaron 929 TDS que atendían

pacientes seropositivos al VIH y que no habían tenido contacto accidental con sangre o productos que contuvieran sangre, en ninguna de estas personas se documentó seroconversión. Se ha establecido que la simple atención de pacientes infectados por el VIH no establece un riesgo para infectarse por el VIH.

Factores de Riesgo Asociados con la Transmisión Ocupacional del VIH

Aunque se han realizado múltiples especulaciones acerca de cuáles son los factores que se asocian con un incremento en el riesgo ocupacional de infección por el VIH, ningún estudio ha demostrado que un solo factor en particular (con la posible excepción de la lesión percutánea como ruta de exposición), ocasione un incremento en el riesgo de infección. Varios factores se han propuesto como asociados con la posibilidad de infección ocupacional entre las y los TDS, los cuales pueden dividirse en:

FACTORES ASOCIADOS AL CONTACTO

Ruta de exposición, profundidad de la herida, tipo y cantidad de fluido biológico con que se tuvo contacto, tiempo de exposición, concentración de virus en el fluido biológico y presencia de células CD4+ en el sitio de la exposición.

FACTORES RELACIONADOS A LA O EL PACIENTE

Estadio de la infección, cantidad de la CV, nivel de linfocitos CD4+ y tipo de tratamiento ARV que recibe.

FACTORES RELACIONADOS CON LA O EL TDS

Pérdida de integridad de la piel, ausencia de primeros auxilios en el sitio de la exposición, presencia de infecciones virales concomitantes, estado inmunológico y uso de profilaxis postexposición (PPE).

En los hospitales, los servicios quirúrgicos, de urgencias, hemodiálisis y los laboratorios, son en los que se han

identificado mayores índices de exposición a sangre. De los servicios quirúrgicos los de traumatología, cirugía plástica, ginecología y cirugía general han sido los más relacionados con riesgo de exposición a sangre. En un seguimiento de procedimientos quirúrgicos el riesgo de exposición a sangre fue mayor cuando el tiempo quirúrgico se prolongó por más de tres horas, hubo un sangrado durante la cirugía mayor a los 300 ml y las cirugías vasculares y ginecológicas intra abdominales.

Infección Ocupacional en las y los TDS

Entre las y los TDS con seroconversión ocupacional documentada reportados a los CDC, 81% presentó un síndrome compatible con infección primaria, en promedio 25 días después de la exposición. En un análisis de 51 casos de infección ocupacional, la media de tiempo estimado desde la exposición hasta la seroconversión fue de 46 días y aproximadamente 95% de las y los TDS que se infectaron presentaron seroconversión dentro de los primeros seis meses después de la exposición.

Estos datos sugieren que el tiempo que transcurre entre el contacto con el VIH y el desarrollo de datos serológicos de infección, es similar entre las personas que se infectan de manera ocupacional y el resto de la población que se infecta con el VIH.

Profilaxis de Exposición

La medida profiláctica más importante para reducir la transmisión ocupacional del VIH es evitar la exposición con la sangre. Desde 1987, los CDC diseñaron una guía de recomendaciones para reducir el riesgo de las y los TDS para adquirir de manera ocupacional la infección por el VIH, aunque estas mismas recomendaciones pueden ser válidas para reducir el riesgo de infección de todas las enfermedades relacionadas a transmisión nosocomial u ocupacional.

A estas recomendaciones se les ha denominado: precauciones universales. La premisa general de estas recomendaciones

consiste en que todas y todos los pacientes pueden estar infectados por micro organismos que se pueden transmitir por sangre, por lo que toda la sangre o productos biológicos que contengan sangre de cualquier paciente deben considerarse como de riesgo.

Precauciones Universales

A pesar de los problemas implícitos para la implementación de las medidas señaladas en las recomendaciones contenidas en las precauciones universales, es un hecho la necesidad de disminuir la frecuencia de exposiciones ocupacionales y así reducir el riesgo de las y los TDS de adquirir infecciones debidas a su actividad laboral. Por otra parte, se debe contar con programas educativos para las y los TDS que incluyan información de los riesgos que su actividad laboral implica y la necesidad de tomar en cuenta y aplicar las recomendaciones señaladas en las precauciones universales.

Entre las medidas incluidas en las recomendaciones de las precauciones universales, se encuentran:

- I. El lavado de manos se debe realizar antes y después del contacto con las y los pacientes, o de manera inmediata si se tiene contacto con sangre o productos biológicos.
- II. Se deben utilizar guantes cuando se realice un procedimiento que tenga el riesgo de contacto con sangre o productos biológicos, mucosas o piel no intacta de la o el paciente.
- III. Empleo de mascarilla y protección ocular durante los procedimientos que ocasionen aerosoles o salpicaduras.
- IV. Cuidado extraordinario cuando se manipulen agujas u otros objetos puntiagudos o punzocortantes. Eliminación de este tipo de objetos en recipientes a prueba de perforaciones.

Los equipos protectores como: guantes, cubrebocas, batas y protectores oculares, siempre se deberán utilizar cuando se maneje sangre y sus derivados, secreciones vaginales, líquido

cefalorraquídeo, líquido sinovial y líquido amniótico; quedando opcional su uso cuando se maneje saliva, expectoraciones, sudor, orina, lágrimas o secreción nasal.

PRECAUCIONES ESPECÍFICAS PARA CIRUJANOS

- 1) Utilización de barreras apropiadas de protección, como: batas impermeables, dobles guantes y protección ocular.
- 2) Eliminar el paso mano a mano de instrumental cortante, para lo que se puede utilizar una palangana, o bien, dejar el instrumental en una mesa de mayo y de ahí ser tomado por el cirujano: a) evitar la manipulación de agujas tratando siempre de manejarlas con el porta-agujas y pinzas de disección, b) utilizar batas impermeables para evitar la posibilidad de contacto de la piel con la sangre a través de una bata humedecida por sangre o secreciones, c) los quirófanos deberán asearse con el método habitual sólo adicionándose el aseo del material contaminado con sangre mediante el uso de hipoclorito de sodio diluido al 10%.

Diversos estudios han mostrado la utilidad del empleo de dobles guantes para disminuir la posibilidad de punciones percutáneas. En un estudio donde se vigilaron 960 procedimientos quirúrgicos, el índice de perforación de guantes fue de 17.5%; cuando se utilizaron dobles guantes el índice de perforación para el guante externo fue de 17.4%, pero para el interno se redujo a 5.5%.

En el consultorio (pacientes ambulatorios) se ha recomendado seguir las siguientes precauciones:

- Utilizar guantes cuando se efectúen exploraciones.
- Los instrumentos punzocortantes o afilados deben desecharse dentro de recipientes a prueba de perforaciones.
- todos los materiales de desecho contaminados deben de colocarse en sitios especiales y rotulados con etiqueta de «material contaminado».

Recomendaciones para la Profilaxis Postex-posición

1) TRATAMIENTO EN EL SITIO DE LA EXPOSICIÓN

La piel o las heridas que hayan tenido contacto con productos de riesgo para infección deberán ser lavados de manera inmediata con agua y jabón, en el caso de contacto de mucosas el lavado será sólo con agua. No existen evidencias de que el uso de agentes antisépticos utilizados en cirugía reduzca el riesgo de infección por el VIH.

2) EVALUACIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN

Después de una exposición se deberá establecer el riesgo de infección y valorar la implementación de PPE. La evaluación del riesgo de infección se llevará a cabo tomando en cuenta:

- a) Tipo de producto biológico con que se tuvo exposición.
- b) Vía de contacto.
- c) Intensidad de la exposición, tanto en cantidad como en tiempo. La exposición con sangre, con productos que contengan visiblemente sangre o con fluidos potencialmente de riesgo (semen, secreciones vaginales, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico), a través de una lesión percutánea o mediante contacto con mucosas, es una situación de alto riesgo de infección y de necesidad potencial para PPE.

3) TOMA DE EXÁMENES DEL ESTADO SEROLÓGICO DE LA O EL PACIENTE Y DE LA O EL TDS

Las y los TDS involucrados en una exposición ocupacional deben ser evaluados en su condición serológica respecto a la infección por el VIH para corroborar si eran seronegativos antes de la exposición.

Si se desconoce el estado serológico de las o los pacientes con que se tuvo exposición, se deberá realizar la determinación de anticuerpos contra el VIH en éstos. En caso que

las o los pacientes sean conocidos como seropositivos al VIH, se deberán establecer tanto el estadio de su infección mediante la determinación de CD4+ como la cuantificación de la CV, además de identificar si la o el paciente está recibiendo tratamiento ARV, y en este caso, cuál es el tipo de tratamiento que está recibiendo. Si no se tiene esta información de manera inmediata, se deberá iniciar la PPE y reevaluarse posteriormente su indicación cuando se cuente con la información pertinente.

4) REGISTRO DE LA EXPOSICIÓN

Todos los casos de exposición ocupacional deberán registrarse ante el servicio de medicina preventiva de su unidad médica.

5) PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

Estudios en animales han mostrado que la infección sistémica por el VIH no ocurre de manera inmediata, dejando con ello un espacio de tiempo para que los agentes ARV modifiquen o prevengan la replicación viral. Estudios en simios han demostrado la eficacia de los regímenes de PPE, aunque los resultados de estos estudios no pueden ser transpolados completamente a los que ocurren en las personas.

Los estudios de eficacia de la PPE en humanos son limitados, debido principalmente al bajo riesgo de transmisión del VIH después de la exposición ocupacional, por lo que se requieren miles de pacientes para completar uno de estos estudios; no obstante, un estudio retrospectivo de casos y controles, después de controlar otras variables, mostró que con AZT se redujo el riesgo de infección en 81%, con un IC al 95% de 43% a 94%.

Cuando menos se han informado 21 casos de falla de los esquemas de PPE, en 16 de ellos se utilizó un esquema de monoterapia con AZT, en dos se combinó AZT con ddI y sólo en los tres restantes se empleó un esquema con tres ARV. Algunos factores que pudieron haber influido en este

fracaso fueron: un inóculo viral grande, retardo en el inicio de la profilaxis, esquemas de corta duración y factores propios del hospedero.

No todas y todos los TDS que sufran una exposición con sangre o productos biológicos deberán ser sometidos a PPE, la indicación de la misma será el resultado de una evaluación cuidadosa del riesgo de transmisión del VIH que el evento de exposición presente.

Antes de iniciarse la PPE las recomendaciones para el inicio de la profilaxis, limitaciones de la misma y el riesgo de esta, deberán ser explicadas a la o el TDS que ha tenido una exposición ocupacional substancial. Debido a que la mayoría de casos de exposición ocupacional no resultarán en transmisión del VIH, el riesgo de toxicidad de los ARV utilizados en la PPE deberá valorarse cuidadosamente con relación al beneficio potencial de los mismos. La o el TDS expuesto siempre estará en posibilidad de declinar el uso de PPE.

En los casos en que se considere adecuada la indicación de la PPE, deberá iniciarse tan pronto como sea posible. Aún no se conoce el intervalo de tiempo dentro del cual la PPE se deba iniciar para obtenerse una eficacia óptima, pero estudios animales han mostrado la importancia de iniciarse dentro de las primeras horas después de la exposición, por lo que la exposición ocupacional deberá considerarse como una urgencia médica. Si existe alguna duda sobre indicarse o no la PPE, es preferible iniciarla y una vez que se cuente con la totalidad de datos valorar la pertinencia de continuarla.

Hasta el momento sólo el uso de AZT ha mostrado prevenir la transmisión del VIH en humanos. No obstante que no existen datos suficientes que sustenten que la combinación de agentes ARV proporciona una ventaja adicional en la

prevención de la transmisión del VIH, los expertos han recomendado esquemas combinados para incrementar la potencia y reducir la posibilidad del desarrollo de resistencia.

La selección del régimen indicado para la PPE se basará en la evaluación que se haya realizado del riesgo de transmisión de la infección del VIH después de la exposición. En caso de recomendarse el uso de PEE, en la mayoría de casos sólo se requerirá de un régimen de dos drogas, usualmente AZT más 3TC, esquema que se ha denominado básico. La adición de una tercera droga, regularmente un IP, deberá considerarse sólo en los casos en que el riesgo de transmisión del VIH sea mayor al habitual, este esquema se ha denominado expandido.

En ambos casos la duración del esquema de PPE es de cuatro semanas. Un estudio efectuado entre 1998 y 1999 en siete hospitales de los EU, informó que en 16 (39%) de 41 personas que sufrieron una exposición ocupacional, el virus al que fueron expuestas presentaba mutaciones genéticas primarias relacionadas con resistencia a los ARV y en cuatro (10%) las mutaciones se asociaban con resistencia a IP.

Los TDS con exposición ocupacional al VIH deberán tener un seguimiento de cuando menos seis meses, periodo durante el cual se realizarán evaluaciones clínicas y la determinación de anticuerpos contra el VIH, una basal inmediatamente después de la exposición y posteriormente a las seis semanas, 12 semanas y seis meses.

Dos semanas después de iniciada la PPE deberá realizarse una evaluación de la toxicidad potencial de los agentes ARV incluidos en el esquema de PPE, la cual consistirá en examen físico, biometría hemática completa, química sanguínea y pruebas de función hepática.

En las personas sometidas a PPE o en vigilancia post-exposición durante el periodo de seis meses de vigilancia, pero principalmente durante las primeras seis a 12 semanas

deberán seguir las siguientes medidas adicionales que se deben llevar a cabo para evitar una potencial infección secundaria que ellos pudieran ocasionar: abstinencia sexual o uso de condón, evitar donar sangre, plasma o semen y acudir periódicamente con el médico para su evaluación.

Se ha descrito que cerca de 50% de las y los TDS sometidos a un esquema de PPE experimentan alguna manifestación relacionada a efecto adverso de los medicamentos, como náusea, vómito, anorexia y cefalea; cerca de 33% de las personas en tratamiento con PPE suspende la medicación debido a los efectos adversos, siendo lo más frecuente entre quienes reciben un esquema con tres ARV. Eventos severos informados en pacientes con PPE incluyen: nefrolitiasis, hepatitis, pancitopenia, insuficiencia hepática aguda, síndrome de *Stevens-Johnson* y rabdomiolisis.

TABLA 18

Determinar Recomendaciones de Profilaxis Postexposición (PPE)

GE	ES VIH	RECOMENDACIÓN PPE
1	1	La PPE puede no estar recomendada. El tipo de exposición no posee un riesgo conocido para infección por el VIH. Si el riesgo de toxicidad de la PPE sobrepasa los beneficios, la indicación de PPE debe valorarse caso por caso.
1	2	Considerar esquema básico* de PPE. El riesgo de la exposición tiene un riesgo leve para infección por el VIH. Una carga viral alta en el paciente justifica la recomendación del uso de PPE.
2	1	Está recomendado el esquema básico* de PPE. La mayoría de exposiciones se encuentran en esta categoría. No se ha observado un incremento en el riesgo de infección por el VIH, pero es apropiada la PPE.
2	2	Está recomendado el esquema expandido** de PPE. El tipo de exposición representa un incremento en el riesgo de transmisión del VIH.
3	1 ó 2	Está recomendado el esquema expandido** de PPE. El tipo de exposición representa un incremento en el riesgo de transmisión del VIH.
Desconocido	Desconocido	Si se desconoce el estado serológico del paciente o la circunstancia como ocurrió la exposición, el sitio de la exposición sugiere un riesgo probable. Si el grado de exposición en 2 ó 3, se debe considerar el esquema básico de PPE.

ESQUEMAS DE PROFILAXIS POSTEXPOSICION (PPE)

BÁSICO: AZT 600 mg vía oral al día dividida en dos dosis más 3TC 150 mg vía oral dos veces al día por cuatro semanas.

EXPANDIDO: Esquema básico más IDV 800 mg vía oral cada ocho horas, o NFV 750 mg vía oral cada ocho horas por cuatro semanas.

Durante la primera década de la infección por el VIH, la primera causa de morbi-mortalidad de las personas con infección por el VIH/SIDA fueron las infecciones oportunistas (IO).

El deterioro de la función de los linfocitos CD4+ continua siendo el marcador que permite conocer el grado de daño inmunológico y la posibilidad de que la persona se vea afectada por determinado tipo de infecciones, que solamente afecta a este grupo de enfermos, por lo cual se les ha denominado IO. Asimismo, la zona geográfica ha contribuido a que cierto tipo de infecciones pueda ser más frecuente en ciertos grupos.

El uso de medicamentos utilizados para la profilaxis de las IO ha permitido que las y los enfermos gocen de menos cuadros de dichas infecciones, con lo que mejora su calidad de vida y el deterioro de las personas se vea disminuido en forma considerable.

El desarrollo de TARAA, a partir de 1996, cambió la frecuencia de las IO en las personas infectadas con el VIH como resultado de la restauración de la función inmune, y como consecuencia la disminución aún mayor de la mortalidad y en algunos casos, inclusive, ha permitido suspender la profilaxis.

A partir de 1995, se han desarrollado guías para la prevención de las IO, las cuales se deben adaptar a la situación y condiciones de la población donde se lleva a cabo la intervención.

BASES DE LOS PRINCIPIOS DE LA TERAPIA PROFILÁCTICA

1. Prevenir a la persona que vive con el VIH o con el SIDA (PVVIH/SIDA) de la exposición del agente etiológico de la infección.
2. Prevenir el primer episodio de la enfermedad.
3. Prevenir la recurrencia de la enfermedad.

El sistema de clasificación se basa en la fuerza de la recomendación para prevenir la infección oportunista y la calidad de la fuente recomendada para hacer esta prevención, para lo que a nivel internacional se utiliza un sistema de clasificación que se basa en letras y numerales, las primeras indican la fuerza de asociación de la profilaxis y los numerales de que estudios provienen.

En las TABLAS 20 y 21 se muestra la dosis utilizada para prevenir los episodios iniciales en adolescentes y adultos infectados con el VIH, así como la profilaxis secundaria de las principales infecciones oportunistas.

TABLA 19
Sistema Usado como Recomendación y Calidad

para la Profilaxis

TABLA 20

ÍNDICE	FUERZA DE RECOMENDACIÓN
A	Existe fuerte evidencia del beneficio que se obtiene al recomendarlo SIEMPRE DEBE OFRECERSE
B	Existe moderada evidencia de su utilidad, poca evidencia clínica DEBE SER OFRECIDA
C	La evidencia de la eficacia tiene insuficiente soporte para recomendarla y costo elevado de las terapias alternativas OPCIONAL
D	Existe moderada evidencia o falta de eficacia o soporte para recomendarla GENERALMENTE NO DEBE SER OFRECIDA
E	Existe evidencia suficiente para no recomendarla NUNCA DEBE SER OFRECIDA
ÍNDICE	CALIDAD DE LA EVIDENCIA QUE SOPORTA LA RECOMENDACIÓN
I	Evidencia por lo menos de un estudio aleatorizado controlado
II	Evidencia por lo menos de un estudio clínico no controlado, cohorte, o estudio de casos y controles
III	La evidencia proviene de las opiniones de la experiencia de expertos, comités y reportes

Profilaxis Primaria de las Infecciones Oportunistas

TABLA 21

ENFERMEDAD	INDICACIONES	POSOLOGÍA	ALTERNATIVAS	COMENTARIOS
FUERTEMENTE RECOMENDADAS				
Neumonía por <i>P. carinii</i>	Iniciar profilaxis: linfocitos CD4+ <200/ml evidencia de enfermedad definitiva Primaria: linfocitos CD4+ <200/ml durante 3 meses Secundaria: linfocitos CD4+ <200/ml durante 6 meses	Trimetoprim/ Sulfametoxazol (TMP/SMX) 160/800 mg diario	Alternativas: Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800 mg 3 veces x semana Pentamidina 300 mg una vez al mes en nebulizaciones Dapsona 50 mg 2 veces x día ó 100 mg diario Pirimetamina 75 mg Leucovorin 25 mg una vez día	Suspender el tratamiento con CD4+ <200 y CV no detectable más de 6 meses
Tuberculosis	PPD 5 mm de induración Valorar de acuerdo a la zona endémica	Isoniacida 300 mg/día Piridoxina 50 mg diario x 12 meses		Alternativas: Rifampicina 600 mg/día Pirazinamida 20 mg/día
Toxoplasmosis	Serología positiva para toxoplasma y linfocitos CD4+ menores de 100/ml	Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800 mg una vez al día	Trimetoprim/ Sulfametoxazol 80/400 mg una vez al día (CIII) Dapsona 50 mg Pirimetamina 50 mg Leucovorin 25 mg una vez al día	

Complejo Mycobacterium avium	Linfocitos CD4+ <50/ml	Azitromicina 1,200 mg una vez a la semana (A1) Clarithromicina 500 mg dos veces al día (A1)	Azitromicina 1,200 mg una vez al día (C1)	
GENERALMENTE RECOMENDADA				
Streptococcus pneumoniae	Linfocitos CD4+ >200/ml	Vacuna polivalente 0.5 ml intramuscular (BII)	Ninguna	Ninguna
Hepatitis B	Todas las y los pacientes VIH negativos susceptibles	Vacuna de hepatitis en 3 dosis (BII)	Ninguna	
Virus de Influenza	Todas las y los pacientes en forma anual	Vacuna inactiva trivalente 0.5 ml intramuscular dosis única (BIII)	Rimantadina 100 mg VO 2 veces al día (CIII) Amantadina 100 mg VO dos veces al día	
Hepatitis A	Todas las y los pacientes negativos a hepatitis A Todas y todos los pacientes con hepatopatía crónica por hepatitis B y C	Vacuna de hepatitis A dos dosis (BIII)	Ninguna	
EVIDENCIA DE MEJORA NO INDICADOS(AS) DE RUTINA				
Bacterias	En caso de neutropenia	Factor estimulador de colonias de granulocitos 5-10 ml subcutáneo una vez al día 2-4 semanas	Ninguna	
Cryptococcus neoformans	Linfocitos CD4+ <50/ml	Fluconazol 100- 200 mg VO una vez al día (C1)	Itraconazol 200 mg VO una vez al día (CIII)	

Histoplasma capsulatum	Linfocitos CD4+ <100/ml y áreas endémicas	Itraconazol 200 mg VO una vez al día (CI)		
Citomegalovirus (CMV)	Linfocitos CD4+ <50/ml y anticuerpos positivos a CMV	Ganciclovir 1 gr VO 3 veces al día	Ninguno	

Profilaxis Secundaria de Las Infecciones Oportunistas

1.10 Tratamiento en las y los Paciente Coinfectados

ENFERMEDAD	INDICACIONES	MEDICAMENTO	ALTERNATIVA	COMENTARIOS
RECOMENDADAS COMO ESTÁNDAR				
Pneumocystis carinii	Neumonía por P. carinii previa	Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800 mg día (A1) Trimetoprim/ Sulfametoxazol 80/160 g una vez al día VO (A1)	Dapsona 50 mg VO dos veces al día Dapsona 100 mg VO una vez al día Dapsona 50 mg + Pirimetamina 25 mg más Leucovorin 25 mg una vez al día VO Pentamidina 300 mg una vez al mes aerosol	
Toxoplasma gondii	Encefalitis por toxoplasmosis previa	Sulfadiazina 500 mg- 1000 mg una vez al día Pirimetamina 25-50 mg VO una vez al día Leucovorin 10-25 mg una vez al día (A1)	Clindamicina 300-450 mg c/6 hr Pirimetamina 25-50 mg VO una vez al día Leucovorin 10-25 mg una vez al día (B1) Pirimetamina 25 mg VO una vez al día Leucovorin 10 mg VO una vez al día	
Complejo Micobacterium avium	Enfermedad diseminada	Clarithromicina 500 mg VO dos veces al día Etambutol 15 mg/kg una vez al día (AII)	Azitromicina 500 mg VO una vez al día Etambutol 15 mg/kg una vez al día	

Citomegalovirus	Enfermedad previa	Ganciclovir 5-6 mg/kg intravenoso diario ó 1,000 mg diario 3 veces al día VO	Cidofovir 5 mg/kg intravenoso con Probenecid 2 gr por 3 horas antes del uso seguido de 1 gr después de la dosis	
Cryptococcus neoformans	Enfermedad documentada	Fluconazol 200 mg VO una vez al día	Anfotericina B 0.6-1 mg/kg intravenoso una vez por semana a tres veces por semana (AI) Itraconazol 200 mg VO una vez al día (BI)	
Histoplasma capsulatum	Enfermedad documentada	Itraconazol 200 mg VO dos veces al día (AI)	Anfotericina B 1 mg/ kg intravenoso una vez por semana (AI)	
Coccidioides immitis	Enfermedad documentada	Fluconazol 400 mg VO una vez al día (All)	Anfotericina B 1 mg/kg intravenoso una vez por semana (AI) Itraconazol 200 mg VO dos veces al día (All)	
Salmonella sp	Bacteremias	Ciprofloxacina 500 mg VO dos veces al día (BII)	Valoración para uso de otro antibiótico	
RECOMENDADA SÓLO EN CASO DE RECAÍDAS O EPISODIOS FRECUENTES				
Virus Herpes simple	Cuadros recurrentes	Aciclovir 200 mg VO tres veces al día ó 400 mg VO 2 veces al día (AI)	Valaciclovir 500 mg VO dos veces al día (CIII)	
Candida orofaríngea y vaginal	Fluconazol 100-200 mg VO una vez al día			

Candida esofágica	Cuadros frecuentes o recaídas	Fluconazol 100-200 mg VO una vez al día (B)		
----------------------	-------------------------------------	--	--	--

con el VIH y los Virus de las Hepatitis B y C

La gran frecuencia de coinfección entre el VIH y los virus de las hepatitis B y C, así como el elevado número de pacientes que, en la era de TARAA, fallecen por daño hepático avanzado, ha cambiado la idea de estas infecciones virales como un simple evento concomitante al cual se le prestaba poca atención a una evidente necesidad de tratamiento de estas patologías con el objeto de evitar el daño hepático crónico y el desarrollo de cirrosis, así como con el objetivo de disminuir la frecuencia de toxicidad asociada al tratamiento ARV.

Coinfección VIH/VHC

De 5 a 40% de las y los pacientes con infección por el VIH están coinfectados con el VHC, sin embargo, cuando se analizan únicamente aquellos(as) pacientes adictos a drogas intravenosas (IV) o hemofílicos la frecuencia se eleva hasta 90%.

En México, la frecuencia de coinfección no es adecuadamente conocida pero parece ser muy baja en áreas donde el uso de drogas IV no es frecuente. Es importante realizar en todo(a) paciente con el VIH serología para VHC (y desde luego B) y en caso de ser positivo determinar el genotipo del VHC, ya que este tiene que ver con el pronóstico, siendo el uno el más frecuente en este país, cuya respuesta a tratamiento es menor.

El aumento de sobrevida en la era de TARAA ha hecho más importante la morbi-mortalidad por hepatopatía crónica asociada a infección por VHC, siendo en muchas de las series europeas la causa más frecuente muerte en pacientes con el VIH/SIDA. La infección por el VIH acelera la progresión de la infección por el VHC mientras que la infección por el VHC puede acelerar la progresión del VIH.

El curso de la infección por el VHC en pacientes con el VIH es más acelerado con un mayor desarrollo de fibrosis. Las CV del

VHC son, en promedio, diez veces mayores en pacientes con el VIH que en su ausencia, mientras que la insuficiencia hepática es seis veces mayor en los casos de coinfección.

Por otra parte, la supervivencia de pacientes con el VIH es menor en casos de infección por el VHC con CV altas que con bajas.

De ser posible el tratamiento en contra del VHC debe ser previo al TARAA (siempre y cuando este no sea necesario) dado que se disminuye el riesgo de mayor morbilidad y mortalidad, así como el de hepato-toxicidad, y porque la infección por el VHC puede impedir la recuperación de la respuesta inmune al TARAA, así como porque se logra un mejor apego a las terapias por separado.

El tratamiento antiVHC recomendado en pacientes con el VIH y VHC es el mismo que en casos de mono infección con el VHC combinando Interferón (IFN) alfa pegilado más Ribavirina, ya que con este tratamiento se obtiene una respuesta sostenida mayor que con el IFN no pegilado (56 contra 45%). La duración de este tratamiento es de 48 semanas para pacientes con genotipo 1 y 4 del VHC y de 24 semanas en caso de genotipos 2 y 3.

Evidentemente, como en las y los pacientes con infección única con el VHC el tratamiento debe iniciarse siempre y cuando exista evidencia de replicación viral (por CV) y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático. La necesidad de biopsia hepática se debe de valorar individualmente pero en general no es necesaria para el inicio de tratamiento ni para su seguimiento.

La respuesta al tratamiento se mide así mismo con la presencia de una CV de hepatitis C indetectable al final del tratamiento y se denomina sostenida si se mantiene seis meses después de suspenderlo.

Los factores pronósticos más significativos para respuesta sostenida son genotipo 2 ó 3, baja CV del VHC (menor de 800,000 copias/ml), ausencia o mínima fibrosis portal, sexo femenino, edad menor de 40 años, cuenta de CD4+ mayor de

500 cels/ml y CV del VIH indetectable o de menos de 10,000 copias/ml. Las y los pacientes que no han logrado a las 12 semanas llevar la CV del VHC a indetectable o que no ha disminuido, está en por lo menos 2 logaritmos, difícilmente lograrán una respuesta final y sostenida, por lo que deberá evaluarse el costo beneficio de continuar el tratamiento.

Coinfección VIH/VHB

La coinfección de VIH con el VHB es muy frecuente y se ha reportado en hasta 95% de los casos.

La coinfección del VIH se asocia a un aumento de tres veces en el desarrollo de antigenemia persistente por antígeno de superficie del VHB, pero con una frecuencia menor de hepatopatía crónica. Esto último ocurre probablemente por la inmunodeficiencia asociada al VIH y se apoya por el desarrollo de inflamación hepática posterior al inicio del TARAA. Los resultados del tratamiento con IFV alfa en pacientes coinfectados son muy deficientes, por lo que se recomienda sólo 3TC.

No se debe tratar a un(a) paciente coinfectado con 3TC en monoterapia por el peligro del desarrollo de variantes resistentes del VIH a este medicamento.

Cuando se demuestra actividad viral por el VHB y evidencia de elevación de aminotransferasas se recomienda 3TC incluida o añadida al TARAA. Si está añadida una sola dosis de 150 mg por día durante un año es suficiente para el tratamiento del VHB.

En vista de reportes aislados de hepatitis fulminante por el VHB al suspender el 3TC, esta maniobra debe de realizarse en forma vigilada.

Otras opciones terapéuticas aún no disponibles en México son Adefovir y TFV, el segundo con excelente actividad en contra del VIH. Al momento de estar disponible TFV, la combinación de TFV y 3TC se considera de elección en pacientes coinfectados

del VHB/VIH, o si ya se demostró falla con 3TC (del VHB), se recomienda sustituir este con TFV para evitar los casos de rebote deL VHB que pudiera estar asociado a falla hepática fulminante.

Uso de ARV en Pacientes con Daño Hepático

La mayoría de los fármacos ARV son metabolizados en el hígado y pueden provocar daño hepático, el cual es mucho más frecuente que ocurra en pacientes con daño hepático previo. Los análogos nucleósidos inhiben la síntesis del ADN lesionando las mitocondrias y alterando el metabolismo oxidativo, ocasionando esteatosis hepática, acidosis láctica e insuficiencia hepática fulminante, particularmente d4T y ddI, razón por la que la combinación de estos dos medicamentos esta contraindicada en pacientes con falla hepática.

El IDV provoca elevación de la bilirrubina indirecta sérica en hasta 15% de las y los pacientes que lo usan. Todos estos efectos pueden ser más acentuados en pacientes con daño hepático previo, como en el caso de coinfección del VIH con hepatitis B y/o C. Por esta razón se deben obtener, en todo(a) paciente con el VIH/SIDA, pruebas de funcionamiento hepático, así como serología para detectar infección por los virus de las hepatitis B y C.

2. Tratamiento Antirretroviral en Niñas y Niños

2.1 Criterios para Inicio de Tratamiento Antirretroviral en Niñas y Niños

En los últimos años ha cambiado la situación con relación a la infección por el VIH debido a los nuevos esquemas de tratamiento ARV que han prolongado la supervivencia de las y los pacientes. A pesar de los avances existentes, en muchas ocasiones en pediatría las decisiones acerca de los ARV se basan en estudios no concluyentes, escasos e incluso sin datos específicos para este grupo de edad.

Antes del inicio del tratamiento ARV se deben tomar en cuenta algunas consideraciones generales:

- A) La niña o el niño depende de un adulto, por lo que es importante identificar la(s) persona(s) que son responsables de apoyar el manejo del menor, dado que el principal mecanismo de transmisión es perinatal y uno o ambos, madre y padre, están infectados con el VIH se sugiere que intervenga también en el manejo un familiar cercano.
- B) Es importante que en las decisiones que se tomen, además de la madre y el padre, intervenga la o el niño (dependiendo de la edad).
- C) Se deberán analizar las opciones de tratamiento a futuro en caso de fallo al esquema utilizado, eligiendo el que cause menos efectos secundarios y que tenga más posibilidad de apego por parte de la familia y la o el niño.
- D) Para iniciar el tratamiento ARV se requiere de la determinación de CD4+ y de ser posible la CV.

- E) Los problemas potenciales se deben tratar de resolver antes de iniciar el tratamiento (por ejemplo: definir la persona que cuidará a la o el niño, responsabilizarse de la asistencia a las citas, enseñar a la o el paciente a deglutir tabletas o cápsulas, entre otros).
- F) Asegurar la disponibilidad del esquema ARV seleccionado.
- G) Se deberá personalizar el manejo ARV, aunque existen recomendaciones del tratamiento en cada paciente

Objetivos del Tratamiento ARV

CLÍNICOS

- Prolongar la vida
- Mejorar la calidad de vida (disminuir o evitar las hospitalizaciones, disminuir la morbilidad)

INMUNOLÓGICOS

- Preservar o restaurar el sistema inmune (incremento de CD4+)

VIROLÓGICOS

- Reducción de la CV a niveles indetectables (menos de 50 copias/ml) o tan bajo como sea posible y por el mayor tiempo posible

Criterios de Inicio del Esquema ARV

A) MENORES DE 12 MESES INFECTADOS CON EL VIH

Se recomienda iniciar tan pronto se confirme el diagnóstico, independientemente del estado clínico, inmunológico o virológico, dado que esta edad se considera de elevado riesgo para la progresión de la enfermedad y hasta el momento no hay marcadores predictivos específicos para los que tienen rápida progresión.

B) NIÑAS Y NIÑOS INFECTADOS CON EL VIH CON SINTOMAS CLÍNICOS DE INFECCIÓN O INMUNOSUPRESIÓN

El tratamiento ARV está indicado en toda niña o niño infectado con el VIH y que tenga síntomas clínicos de infección por el VIH, categorías clínicas A, B, C (ver TABLA 22) o con evidencia de inmunosupresión, categorías inmunológicas 2, 3 (TABLA 23).

C) NIÑAS Y NIÑOS MAYORES DE UN AÑO DE EDAD INFECTADOS CON EL VIH ASINTOMÁTICO

Existen dos abordajes (ver TABLA 24):

- 1) Ofrecer tratamiento ARV a toda niña o niño con el diagnóstico de VIH, independientemente de la edad o sintomatología.
- 2) En niñas y niños asintomáticos, y con estado inmune normal, el tratamiento ARV podría ser diferido, pero es imprescindible un seguimiento clínico y determinación de CD4+ y la CV cuando menos cada tres meses.

En éstos casos se recomienda el inicio de ARV en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Desarrollo de síntomas clínicos atribuidos a la infección por el VIH (TABLA 1).
- Disminución rápida de CD4+ (cuenta total o porcentaje) a categoría inmunológica 2 (TABLA 2).
- Incremento de los niveles de la CV.
- $< 100,000$ copias/ml, iniciar a todos, independientemente de la categoría clínica o estado inmune.
- $\geq 15,000$ copias ml, en niñas y niños ≥ 30 meses.
- Incremento de la CV $> 0.7 \log_{10}$ en niñas y niños ≤ 2 años.

- Incremento de la CV $> 0.5 \log_{10}$ en niñas y niños ≥ 2 años.
- Antes de iniciar el tratamiento ARV se recomienda realizar dos determinaciones de CV (extracciones diferentes de sangre) con intervalo de al menos una semana, siempre y cuando no esté cursando con un proceso infeccioso agudo y sin aplicación de vacunas en el último mes.

TABLA 22
Clasificación Clínica para la Infección
por el VIH en Pediatría
(Menores de 15 Años) CDC 1994

CATEGORÍA	CRITERIOS
Categoría N Asintomáticos	Niñas y niños sin signos o síntomas que se consideren secundarios a la infección por el VIH o que presenten únicamente una de las condiciones enunciadas en la categoría
Categoría A Síntomatología Leve	Niñas y niños con dos o más de las siguientes condiciones, pero sin ninguna de las consideradas en las categorías B y C: <ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatías (>0.5 cm en más de 2 sitios) • Hepatomegalia§Esplenomegalia • Dermatitis • Parotiditis • Infección respiratoria superior persistente o recurrente (sinusitis u otitis media)
Categoría B Síntomatología Moderada	Niñas y niños que cursan con sintomatología atribuible al VIH diferente a la categoría A ó C, ejemplos de esta categoría: <ul style="list-style-type: none"> • Anemia (Hgb<8mg/dL), neutropenia (<1,000/ml) y/o trombocitopenia (<100,000/ml) que persisten más de 30 días • Un episodio de meningitis bacteriana, neumonía o candidiasis orofaríngea, mayores de 6 meses, persiste >2 meses • Miocardopatía • Infección por CMV que inicia <1 mes de edad • Diarrea recurrente o crónica • Hepatitis • Estomatitis recurrente por virus del herpes simplex (VHS), más de 2 episodios en un año • Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS de inicio antes del primer mes de edad • Herpes zoster que incluye más de un dermatoma, o dos o más episodios • Leiomiomasarcoma • Neumonía intersticial linfoidea o complejo de hiperplasia linfoidea pulmonar • Nefropatía • Nocardiosis • Fiebre persistente (más de un mes) • Toxoplasmosis que inicia antes de un mes de edad • Varicela complicada o diseminada

<p>Categoría C Sintomatología Grave</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infección bacteriana grave, múltiple o recurrente (al menos dos infecciones en un período de dos años): septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis y abscesos (excluir: en piel, otitis media, abscesos de mucosas e infecciones relacionadas con catéteres) • Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquio, traquea, pulmones) • Coccidioidomicosis diseminada (en sitio diferente al pulmonar, cervical o nódulos linfáticos hiliares) • Criptococosis extrapulmonar • Criptosporidiosis o isosporidiosis con diarrea que persista por más de un mes • Enfermedad por CMV que inicia después del primer mes de vida, en un sitio diferente del brazo, hígado y ganglios linfáticos • Encefalopatía • Infección por VHS con úlceras mucocutáneas que persistan más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis en niñas y niños mayores de un mes de edad • Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar • Sarcoma de Kaposi • Linfoma primario en el cerebro • Linfoma de Burkitt, inmunoblástico, de células grandes, de células B o de fenotipo inmunológico conocido • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Enfermedad diseminada o extrapulmonar por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Otras micobacteriosis, diseminadas • Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> • Septicemia recurrente por <i>Salmonella</i> no typhi • Toxoplasmosis cerebral en mayores de un mes de edad • Síndrome de desgaste en ausencia de una enfermedad con corriente que sea diferente a la infección por el VIH
---	---

CDC. 1994 para menores de 15 años de edad.

TABLA 23
Categorías Inmunológicas Basadas en CD4+

Categorías inmunológicas	<12 meses		1 a 5 años		6 a 12 años	
	Nº/mm ³	(%)	Nº/mm ³	(%)	Nº/mm ³	(%)
1) Sin evidencia de supresión	≥1500	(≥25%)	≥1,000	(≥25%)	≥500	(≥25%)
2) Supresión Moderada	750-1,499	(15-24%)	500-999	(15-24%)	200-499	(15%-24%)
3) Supresión Severa	<750	(<15%)	<500	(<15%)	<200	(<15%)

TABLA 24
Recomendaciones para el Inicio del
Tratamiento ARV en Pediatría*

<p>1. Niñas y niños con síntomas (categorías A, B ó C) o inmunosupresión (categorías 2 ó 3) asociados a la infección por VIH</p>
<p>2. Niñas y niños <12 meses, independientemente de su estado clínico, inmunológico y virológico</p>
<p>3. En niños asintomáticos >1 año hay dos posibles abordajes:</p> <p>1) Iniciar tratamiento antirretroviral independientemente del estado clínico e inmunológico. Abordaje preferido por la mayoría de los expertos</p> <p>2) Diferir el tratamiento en las situaciones en que el riesgo de progresión de la enfermedad se considera bajo (niños asintomáticos y con un estado inmune normal). El estado clínico, inmunológico y virológico debe ser monitorizado al menos cada 3 meses. Debe iniciarse tratamiento antirretroviral cuando ocurre:</p> <p>a) Desarrollo de síntomas asociados a la infección por el VIH</p> <p>b) Disminución rápida en las cifras de linfocitos CD4+ (número absoluto o porcentaje) que se acercan o llegan a la categoría inmunológica 2</p> <p>c) Incremento en la CV: Incremento >0.7 log₁₀ en <2 años Incremento >0.5 log₁₀ en >2 años CV >100,000 copias/mL independientemente de la categoría clínica o inmunológica CV ≥ 15,000 copias/mL en niñas y niños ≥ 30 meses de edad</p>

2.2 Esquema de Tratamiento Inicial en Niñas y Niños

Es recomendable que el tratamiento inicial en niñas y niños sea “combinado” (lo que se conoce como TARAA), ya que ofrece mayores probabilidades de preservar o restaurar la función inmune y de retardar la progresión de la enfermedad. La mayoría de los ensayos clínicos controlados con ARV han sido realizados en adultos, por lo que la información en edad pediátrica es limitada.

En base a datos obtenidos, los esquemas de tratamiento ARV en niñas y niños pueden ser clasificados en:

- 1) Recomendados en mayores de un año
- 2) Recomendados en menores de un año
- 3) Alternativos
- 4) No recomendados
- 5) Combinaciones contraindicadas

Esquemas Recomendados en Niñas y Niños Mayores de un Año de Edad

Con estos esquemas existe evidencia, por ensayos clínicos, de beneficio y/o de supresión profunda y sostenida de la replicación viral:

1. Un IP+ dos ITRAN
 - a) Las combinaciones recomendadas de ITRAN en niñas y niños son:
 - AZT+ 3TC

- AZT+ ddI
 - d4T+ ddI
- b) Los IP que cuentan con una presentación pediátrica y que han demostrado eficacia son:
- Rit
 - NFV
2. Para niñas y niños que pueden deglutir cápsulas, los esquemas anteriores siguen siendo recomendados de primera elección, pero también se puede utilizar un esquema que incluye al EFV (ITRNN):
- 1) La combinación de un IP+ 2 ITRAN sigue siendo de primera elección
 - 2) EFV+ 2 ITRAN

Nota: Este último esquema, que no incluye IP, ha sido propuesto como terapia inicial en niñas y niños con CV bajas ($< 10,000$ copias/ml, $< 4.0 \log_{10}$) y sin repercusión clínica e inmunológica. El objetivo es preservar los IP para el tratamiento futuro de la o el paciente.

Esquemas Recomendados en Niñas y Niños Menores de un año de Edad

En este grupo de edad existe poca información sobre farmacocinética de la mayoría de los IP e ITRNN. Basándose en esta escasa información, se sugiere iniciar con alguna de las dos siguientes combinaciones:

- 1) NFV ó Rit+ 2 ITRAN
- 2) NVP+ 2 ITRAN

Nota: En niñas y niños menores de un mes de edad no se conocen las dosis exactas de Rit.

Esquemas Alternativos en Niñas y Niños

Con estos esquemas existe evidencia clínica de supresión de la replicación viral, pero:

- La duración de esta respuesta es menor que con los esquemas recomendados o no está bien definida.
- La eficacia no supera la toxicidad potencial.
- la experiencia en niñas y niños es limitada:
 - 1) NVP+ 2 ITRAN
 - 2) ABC+ AZT+ 3TC
 - 3) IDV ó SQV en cápsulas de gel blando+ 2 ITRAN en niñas y niños que pueden deglutir cápsulas
 - 4) LPV/r

Esquemas No Recomendados

- 2 ITRAN

Este esquema no es recomendado, debido a que produce una supresión de la replicación viral parcial y de corta duración, su eficacia es menor y presenta un alto riesgo de progresión y falla terapéutica. Sin embargo, puede considerarse su uso en caso de:

- Medicamentos no disponibles
- Alergia o toxicidad
- Prioridad a tratamiento antifímico

- Interacciones medicamentosas
- Altas posibilidades de pobre apego

Combinaciones Contraindicadas

Existe evidencia en contra de su uso debido a respuesta subóptima, mayor riesgo de toxicidad y/o de interacciones medicamentosas indeseables:

- 1) Cualquier monoterapia
- 2) d4T+ AZT
- 3) ddC+ ddI
- 4) ddC+ d4T
- 5) ddC+ 3TC
- 6) ddC+ AZT

Debe aclararse que las y los adolescentes en pubertad tardía (Tanner V) pueden ser manejados con los esquemas propios para adultos, mientras que las y los adolescentes en pubertad temprana (Tanner I y II) deben recibir el tratamiento con las dosis para niñas y niños como fue descrito. Las y los adolescentes mayores (Tanner III para mujeres y IV en ambos sexos) pueden recibir los esquemas apropiados para su grupo de edad bajo estrecha vigilancia de la eficacia y toxicidad.

TABLA 25
Esquemas Recomendados para el Tratamiento ARV
Inicial en Niñas y Niños con Infección por el VIH

<p>I. Esquemas recomendados en niños >1 año</p> <p>1. Un IP + 2 ITRAN</p> <p>a) Las combinaciones recomendadas de ITRAN en niñas y niños son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AZT + 3TC - AZT + ddI - d4T + ddI <p>b) Los IP que cuentan con una presentación adecuada y han demostrado eficacia en pediatría son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RTV - NFV <p>2. Para niñas y niños que pueden deglutir cápsulas</p> <p>1) Los esquemas anteriores siguen siendo de primera elección</p> <p>2) EFV + 2 ITRAN*</p>
<p>II. Esquemas recomendados en niñas y niños <1 año</p> <p>1. NFV ó RTV+2 ITRAN (menores de 1 mes de edad no se conocen las dosis exactas de RTV)</p> <p>2. NVP+2 ITRAN</p>
<p>III. Esquemas alternativos</p> <p>1. NVP + 2 ITRAN</p> <p>2. ABC + AZT + 3TC</p> <p>3. IDV o SQV en cápsulas de gel blando (SQVsgc)+2 ITRAN en niñas y niños que pueden tragar cápsulas LPV/r</p>
<p>IV. Esquemas NO recomendados</p> <p>2 ITRAN</p>
<p>V. Combinaciones CONTRAINDICADAS</p> <p>1. Cualquier monoterapia</p> <p>2. d4T + AZT</p> <p>3. ddC + ddI</p> <p>4. ddC + d4T</p> <p>5. DdC + 3TC</p> <p>6. ddC + AZT</p>

* Puede ser considerado en niñas y niños con CV bajas (< 10.000 copias/ml < 4.0 log₁₀) y sin repercusión clínica e inmunológica; la finalidad es preservar los IP para tratamientos futuros.

TABLA 26
Presentaciones, Dosificación y otros Datos
Importantes de los ITRAN en Pediatría

NOMBRE	PRESENTACIÓN	DOSIS	OBSERVACIONES
Zidovudina (AZT) Retrovir®	Jarabe: 10 mg/ml Cápsulas: 100 mg Tabletas: 300 mg Combinado con 3T Combivir® (tabletas 300 y 150 mg) Ver también ABC	RN prematuro: 1.5 mg/kg/d c/12 hr VO por 2 semanas, después 2 mg/kg/d c/8 hr VO por 2 semanas RN de término: VO 2 mg/kg/d c/6 hr IV 1.5 mg/kg/d c/8 hr Niños y niños: VO 160 mg/m ² SC/d c/8 hr (límites: 90 a 180 mg/m ² SC/d) IV 120 mg/m ² SC/día c/6 hr IV (infusión continua) 20 mg/m ² SC/por hora Adolescentes: 200 mg c/8 hr o 300 mg c/12 hr*	
Didanosina (ddI) Vidax®	Solución: 10 mg/ml Tabletas: 25, 50 y 100 mg (Combinaciones: Ver AZT y ABC)	RN (<50 días): 50 mg/m ² SC/d c/12 hr VO Niños y niños: 90 mg/m ² SC/d 12 hr VO (límites: 90 a 150 mg) Adolescentes: > 60 kg 200 mg c/12 hr < 60 kg 125 mg c/12 hr	Toxicidad: Vómito, diarrea, dolor abdominal, neuropatía periférica, hiperuricemia, pancreatitis, hepatitis Interacciones: Azoles, Quinolonas, Delavirdine, IP Instrucciones: En ayuno, 1 hora antes o dos después de los alimentos ***
Lamivudina (3TC) 3TC®	Solución: 10 mg/ml Tabletas: 150 mg	RN (<30 días): 2 mg/kg/d c/12 hr VO Niños y niños: 4 mg/kg/d c/12 hr VO Adolescentes: >50 kg 150 mg c/12 hr VO <50 kg: 2 mg/kg/d c/12 hr VO	Toxicidad: Diarrea, vómito, exantema, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, neutropenia. Interacciones: TMP/SMZ Instrucciones: Puede darse con alimentos, ajustar en falla renal.

Estavudina (d4T) Zerit®	Solución: 1 mg/ml Cápsulas: 15, 20, 30 y 40 mg	RN: En evaluación (ACTG 332) Niños y niños: 1 mg/kg/d c/12 hr VO Adolescentes: > 60 kg 40 mg c/12 h VO < 60 kg 30 mg c/12 h VO	Toxicidad: Ezantema, gastrointestinal, neuropatía, pancreatitis, hepatitis Interacciones: AZT Instrucciones: Puede darse con alimentos, ajustar en falla renal
Abacavir (ABC) Ziagen®	Solución: 20 mg/ml Tabletas: 300 mg Combinado ABC ZDV y 3TC: (Trizivir®) tabletas con 300, 300 y 150 mg de cada uno, respectivamente	RN: 1 a 3 meses 4 mg/kg/d c/12 hr VO (en estudio)Niñas, niños y adolescentes: 8 mg/kg/d c/12 hr VO (máximo 300 mg)	Toxicidad: Fatiga, vómito, hipersensibilidad, fiebre. Interacciones: No significativas Instrucciones: Puede darse con alimentos, vigilar en pacientes con falla hepática

Abreviaturas:

d = dosis; VO = vía oral; IV = vía intravenosa; Sem = semanas; RN = recién nacido (s); m²SC = superficie corporal.

* La dosis máxima (180 mg) puede usarse cada 12 hr en la combinación AZT + 3TC.

** Revisar cuidadosamente las interacciones al utilizar en conjunto con estos medicamentos.

*** Una hora antes o dos horas después de los alimentos.

TABLA 27
Presentaciones, Dosificación y Otros Datos
Importantes de los IP en Pediatría

NOMBRE	PRESENTACIÓN	DOSES	OBSERVACIONES
Ritonavir (RTV) Norvir®	Solución: 80 mg/ml. Cápsulas: 100 mg	RN: En estudio (ACTG 354) Niñas y niños: 350 a 400 mg/m ² SC/d c/12 hr VO (iniciar con 250 mg/m ² SC/d c/12 hr e incrementar gradualmente en 5 días) Adolescentes: 600 mg VO c/12 hr (iniciar con 300 mg e incrementar gradualmente en 5 días)	Toxicidad: Cefalegia, vómito, diarrea, dolor abdominal, parositosias, hepatitis, sangrados, pancreatitis, hiperglicemia Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Meperidina, Diazepam, Azitromizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabulina, Estradiol, Carbamazepina, Fenobarbital, Dexametasona, DFH, Digoxina, Nelfinavir, Saquinavir Instrucciones: Con alimentos, separar 2 hr de ddl, refrigerar (2°-8°)
Nelfinavir (NFV) Viracopt®	Polvo para Suspensión: 50 a 200 mg/cucharada Tabletas: 250 mg	RN: En estudio ACTG 353, 40 mg/kg/d c/12 hr VO Niñas y niños: 20 a 30 mg/kg/d VO c/8 hr Adolescentes: 750 mg VO c/8 hr	Toxicidad: Diarrea, dolor abdominal, exantema, hepatitis, sangrados, hiperglicemia Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Azitromizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabulina, Estradiol, Ritonavir, Saquinavir Instrucciones: Puede mezclarse con agua, leche, helado, o espolvorearse en alimentos NO ácidos
Indinavir (IDV) Crivan®	Cápsulas: 200 y 400 mg	RN: No usar, riesgo de hiperbilirrubinemia Niñas y niños: En estudio, 500 mg/m ² SC/d VO c/8 hr Adolescentes: 800 mg VO c/8 hr	Toxicidad: Sabor metálico, náusea, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia, nefrolitiasis, sangrados, hiperglicemia, anemia hemolítica Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Azitromizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabulina, Ketoconazol, Clotrimizina, Nevirapina, Nelfinavir, Saquinavir Instrucciones: En ayuno, abundantes líquidos, separar 1 hr de ddl

NOMBRE	PRESENTACIÓN	DOSIS	OBSERVACIONES
Amprornovir (APV) Agenerase®	Solución: 15 mg/ml Cápsulas: 50 y 150 mg	RN: Se desconoce Niñas, niños / Adolescentes: <50 kg solución 22.5 mg/kg/d VO c/12 hr ó 17 mg/kg c/8 hr VO (máximo 2.8 gr al día) Cápsulas: 20 mg/kg c/12 hr VO ó 15 mg/kg c/8 hr VO (máximo 2.4 gr al día)	Toxicidad: Vómito, diarrea, parestesias en boca, exantema, Stevens-Johnson, hiperpigmentación, anemia hemolítica, sangrados Interacciones: Efavirenz, Azulemicol, Cisaprida, Midazolam, Rifampicina, Lidocaina, Vitamina E, Sulfonamidos, etc. Instrucciones: No usar en <3 años, la dosis de la solución NO es intercambiable con las cápsulas, no dar con grasas, separar de antiácidos
Saquinavir (SQV) Fortovase®	Cápsulas: Gelatina blanda 200 mg Gelatina dura 200 mg (Invirase®) está en desuso.	RN: Se ignora Niñas y niños: En estudio (ACTG 397) 50 mg/kg c/8 hr VO Combinado con NFV 33 mg/kg c/8 hr VO Adolescentes: Cápsulas de gelatina blanda 1,200 mg c/8 hr ó 1600 mg c/12 hr VO Cápsulas de gelatina dura 600 mg VO c/8 hr	Toxicidad: Cefaleja, vómito, diarrea, dolor abdominal, parestesias, exantema, hepatitis, sangrados, hiperpigmentación Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Azulemicol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabulina, Estradiol, Carbamacepina, Fenobarbital, Dexametasona, DFH, Nevirapina, Ketoconazol, Clindamicina, Nelfinavir, Indinavir Instrucciones: Administración dentro de las dos primeras horas de una comida abundante, refrigerar (2°-8°)

Abreviaturas:

d = dosis; VO = vía oral; IV = vía intravenosa; h r = horas; Sem = semanas; RN = recién nacidos; m²SC = superficie corporal.

TABLA 28
Presentaciones, Dosificación y Otros Datos
Importantes de los ITRNN en Pediatría

NOMBRE	PRESENTACIÓN	DOSIS	OBSERVACIONES
Nevirapina (NVP) Viramune ®	Suspensión: 10 mg/mL Tabletas: 200 mg	<p>RN a <2 meses: 5 mg/kg/d o 120 mg/m²SC/dc/24 hr VO por 14 días</p> <p>Después, 120 mg/m²SC/d VO c/12 hr x 14 días</p> <p>Luego, 200 mg/m²SC/d c/12 hr VO</p> <p>Niñas y niños: 120 a 200 mg/m²SC/d c/12 hr VO</p> <p>NOTA: Iniciar 120 mg/m² c/24 hr x 14 días y luego incrementar a dosis total c/12 hr</p> <p>Adolescentes: 200 mg c/12 hr (iniciar con la mitad de la dosis por 14 días)</p>	<p>Toxicidad: Exantema, Stevens-Johnson, secalción, diarrea, hepatitis</p> <p>Interacciones: Induce citocromo P450, Rifabutin, Rifampicina, Triazolam, Midazolam, DFH, Digoxina, Teofilina, Ritonavir</p> <p>Instrucciones: Puede administrarse con alimentos y OJ</p>
Efavirenz (EFV) Stocrin ®	Cápsulas: 80, 100 y 200 mg	<p>RN: Se desconoce</p> <p>Niñas y niños: Una vez al día VO</p> <p>10 a <15 kg 200 mg</p> <p>15 a <20 kg 250 mg</p> <p>20 a <25 kg 300 mg</p> <p>25 a <32.5 kg 350 mg</p> <p>32.5 a <40 kg 400 mg</p> <p>40 ó más kg 600 mg</p> <p>Adolescentes: 600 mg</p>	<p>Toxicidad: Exantema, confusión, alteraciones del sueño, hepatitis</p> <p>Interacciones: Astemizol, Midazolam, Triazolam, Estradiol, Warfarna, Rifampicina, Rifabutin, DFH, Carbamazepina, Fenobarbital, Ketoconazol, Claritromicina, Saquinavir, Nelfinavir</p> <p>Instrucciones: Puede darse con alimentos Las cápsulas pueden diluirse en líquidos, administrar por las noches.</p>

Abreviaturas:

d = dosis; VO = vía oral; IV = vía intravenosa; hr = horas; Sem = semanas; RN = recién nacidos; m²SC = superficie corporal.

2.3 Criterios de Cambio de Tratamiento por Falla Terapéutica en Niñas y Niños

Hay situaciones en las cuales el tratamiento ARV inicial que está recibiendo una niña o niño presenta evidencia de falla o toxicidad, ante esta situación es importante considerar las siguientes recomendaciones para el cambio de tratamiento ARV.

Debe documentarse la falla lo más pronto posible debido a que el mismo esquema favorece el desarrollo de resistencia cruzada y disminuye la posibilidad de respuesta de un esquema de rescate.

Cuándo Realizar Cambio de la Terapia ARV

Las siguientes tres razones justifican el cambio de la terapia ARV:

1) FALLA TERAPÉUTICA

Evidencia de progresión de la enfermedad basada en cualquiera de los siguientes parámetros virológicos, inmunológicos y/o clínicos.

a) Criterios de Falla Viroológica

- En las y los niños con tratamiento con 2 ITRAN, un IP, una reducción en la CV menor de $1.0 \log_{10}$ a las 12 semanas de tratamiento.
- En niñas y niños que reciben esquemas sin IP, una respuesta insuficiente es definida por descensos menores de $0.7 \log_{10}$ en la CV.
- CV detectable después de seis meses de tratamiento. No obstante, la indetectibilidad en la o el paciente pediátrico es difícil, por lo que descensos sostenidos iguales o mayores a $1.5 \log_{10}$ aún con CV detectable pueden considerarse como una respuesta adecuada.

No alcanzar niveles indetectables de CV no debe ser criterio único para decidir un cambio de tratamiento.

- Detección repetida de CV en niñas y niños que había alcanzado niveles indetectables en respuesta a la terapia antiviral.
- Un incremento reproducible en por lo menos dos determinaciones de la CV en niñas y niños que lograron descensos sostenidos de esta; incremento de más de tres veces (> 0.5 log) en niñas y niños mayores de dos años de edad, y de más de cinco veces (> 0.7 log) menores de dos años.

b) Criterios de Falla Inmunológica

Se debe contar con al menos dos mediciones de las cifras absolutas y/o porcentajes de linfocitos T CD4+ con diferencia de por lo menos una semana.

- Cambio en la clasificación inmunológica, como la progresión a una categoría de mayor deterioro inmunológico (por ejemplo: categoría 1 a 2 ó de 2 a 3).
- Para las y los niños con porcentajes de células T CD4+ de menos de 15% una disminución persistente de cinco percentilas o más en el porcentaje de CD4+ (por ejemplo: de 15 a 10% ó de 10 a 5%).
- Descenso rápido y sustancial en el número absoluto de células CD4+ en menos de seis meses (por ejemplo: descenso de menos de 30% como de 1,000 a 700 cel/ml).

c) Criterios de Falla Clínica

- Progresión de la enfermedad (avances de una categoría pediátrica clínica a otra (por ejemplo: A a la B ó B a la C). En las y los niños con CV bajas y linfocitos CD4+ normales para su edad, la progresión de la categoría A a la B puede no considerarse una indicación para el cambio de terapia.

- La progresión de una categoría clínica a otra o el desarrollo de una IO dentro de los primeros tres meses de tratamiento ARV no debe considerarse criterio de falla clínica.
- Falla para crecer a pesar de un aporte nutricional adecuado y sin otra causa aparente.
- Deterioro en el neurodesarrollo. Persistencia o progresión del deterioro en pruebas repetidas que demuestren la presencia de dos o más de los siguientes hallazgos: falla en el crecimiento del cerebro, declinación de la función cognoscitiva documentada por pruebas psicométricas, o disfunción motora clínica. En tales casos, el nuevo esquema de tratamiento debe incluir al menos una droga ARV con penetración substancial al SNC (por ejemplo: AZT ó NVP).

2) FALLA EN EL APEGO (O ADHERENCIA) AL TRATAMIENTO

En estos casos, antes de considerar el cambio de tratamiento, deben emplearse todos los recursos disponibles para mejorar el apego: apoyo psicológico y social tanto a la o el niño como a la familia. La probabilidad de falla en el apego a un segundo esquema en estos casos es muy alta.

Se define como falla en el apego aquella situación que por falta de la toma de los medicamentos ARV condiciona una falla terapéutica. Es importante definir las causas primarias:

- Poca aceptación del paciente (niña o niño) y/o de la madre, ya sea por mal sabor del medicamentos, demasiadas dosis, presentaciones inadecuadas o intolerancia de la o el paciente (manifestado por vómito, diarrea o dolor abdominal).
- Falta de conciencia o educación del familiar responsable o de la o el paciente de la importancia de la toma cumplida de los medicamentos.

3) TOXICIDAD

Se define como aquella en la cual la o el paciente presenta una de las siguientes situaciones:

- Un evento o reacción a uno o varios de los medicamentos y que ponga en peligro su vida. Por ejemplo: hepatitis o pancreatitis aguda, reacción anafiláctica.
- Alteraciones en algunos estudios de laboratorio (entre los más comunes: anemia, neutropenia, plaquetopenia, elevación de las transaminasas, bilirrubinas y de los lípidos).

Cada caso se deberá individualizar y establecer en lo posible la relación causa-efecto así como el riesgo-beneficio del medicamento sospechoso.

2.4 Esquemas de Tratamiento por Falla Terapéutica en Niñas y Niños

Es importante enfatizar que las probabilidades de respuesta a un prolongado tiempo con un segundo esquema en caso de falla terapéutica se reducen. La decisión de cambio de esquema ARV en caso de falla terapéutica requiere de una evaluación integral que incluye el apego al tratamiento, interacciones medicamentosas y toxicidad.

1) EN CASO DE TOXICIDAD O INTOLERANCIA A UNO DE LOS MEDICAMENTOS ARV

Debe eliminarse del esquema aquellos ARV que se ha demostrado son los causantes de la intolerancia o toxicidad, y ser sustituidos por ARV con diferente toxicidad y efectos colaterales.

2) EN CASO DE FALLA TERAPÉUTICA

- Investigar a fondo la posibilidad de falla en el apego como la causa del fracaso terapéutico.
- El nuevo régimen debe incluir, por lo menos, dos medicamentos ARV diferentes a los del esquema anterior.
- Cualquier esquema deberá incluir mínimo tres ARV de dos grupos diferentes.
- En la elección del nuevo esquema debe tomarse en cuenta la posibilidad de interacciones medicamentosas.

Consideraciones importantes para el cambio de tratamiento en caso de falla terapéutica:

- Idealmente se deben cambiar los dos ITRAN, sin embargo, se puede continuar con AZT por su buena penetración al SNC.

- En caso de falla con AZT y 3TC, no se recomienda utilizar ABC en el segundo esquema.
- En caso de falla a un ITRNN no debe utilizarse otro del mismo grupo.
- En caso de falla a un IP se recomienda cambiar a dos IP en esquema potenciado con dosis bajas de Rit.
- En caso de pacientes que aún reciben un esquema doble, se recomienda un esquema triple de dos ITRAN más un IP, debiendo cambiar al menos uno de los ITRAN.
- En caso de falla a un segundo esquema se recomienda derivar a un centro de atención especializada o consultar con el comité de aspectos clínicos del CONASIDA.

TABLA 29
Esquemas Recomendados
en Caso de Falla Terapéutica

ESQUEMA INICIAL	CAMBIO RECOMENDADO
Niñas y niños que no degluten cápsulas: 2 ITRAN + NFV ó RTV	2 ITRAN + LPV/r 2 ITRAN + NFV + RTV 2 ITRAN + NVP
2 ITRAN + NVP	2 ITRAN + NFV ó RTV
Niñas y niños que degluten cápsulas: 2 ITRAN + (NFV ó RTV)	2 ITRAN + SQV/r ó IDV/r ó LPV/r
2 ITRAN + (SQV)	2 ITRAN + IDV/r ó LPV/r
2 ITRAN + (IDV)	2 ITRAN + SQV/r ó LPV/r SEGUNDA ALTERNATIVA 2 ITRAN + EFV
2 ITRAN + 1 ITRNN	2 ITRAN + SQV/r ó IDV/r
AZT + 3TC + ABC	2 ITRAN + SQV/r ó IDV/r
2 ITRAN	2 ITRAN + NFV ó RTV
2 ITRAN más LPV/r	No se cuenta aún con información de secuenciación en caso de resistencia a LPV/r

TABLA 30
Combinaciones de ITRAN en Caso de Falla

COMBINACIÓN INICIAL	CAMBIO RECOMENDADO
AZT+3TC	D4T+ ddI
	AZT+ ddI
AZT+ddI	D4T+3TC AZT+3TC
D4T+3TC	AZT+ddI

3. Tratamiento Antirretroviral en Mujeres

3.1 Esquemas de Tratamiento Antirretroviral en el Embarazo

El tratamiento ARV en embarazadas que viven con el VIH/SIDA ha demostrado que reduce el riesgo de transmisión al producto, por lo que es fundamental que la o el médico informe claramente a la mujer sobre los beneficios y riesgos de la terapia ARV, con la finalidad de que ella pueda decidir con la o el médico sobre la conveniencia de iniciar, suspender o rechazar el tratamiento.

El estudio PACTG 076, demostró que el uso de AZT reduce la transmisión de la infección en cerca de 70%. Sin embargo, evidencias posteriores demuestran que cuando existen niveles elevados de CV este beneficio es considerablemente menor si es tratada únicamente con monoterapia, por lo que en la actualidad se recomienda que toda embarazada reciba TARAA, o por lo menos profilaxis con doble esquema.

Aunque algunas recomendaciones internacionales todavía indican en ciertos casos profilaxis con monoterapia con AZT, se considera que esta práctica no es recomendable por las siguientes razones:

- En México existe disponibilidad de tratamiento combinado para todas las mujeres que lo requieran durante y después del embarazo.
- Brindar el tratamiento óptimo a la madre es la mejor medida para evitar la transmisión a la o el niño, y preservar la salud de ambos por mayor tiempo.
- La monoterapia con AZT tiene mayor riesgo de fracaso por la posibilidad de existir resistencia previa y además limita

la utilidad de este ARV en el tratamiento futuro de la madre y/o de la hija o hijo.

Tres son las principales razones que justifican la administración de TARAA en la embarazada:

- 1) Con este tipo de tratamiento se ha logrado la reducción de la transmisión madre-hijo(a) en más de 98%.
- 2) Hay mayor probabilidad de preservar y restaurar la función inmune y con ello retrasar la progresión de la enfermedad en la madre.
- 3) Disminuye el riesgo de desarrollar resistencias.

La selección del tratamiento dependerá del momento en que se identifique la infección en relación al embarazo y del antecedente de tratamiento ARV.

Embarazadas sin Antecedentes de Tratamiento (ver TABLA 31)

El tratamiento ARV debe iniciarse después de la 14^a semana de gestación de acuerdo a la CV y a la cuenta de CD4+.

A) Pacientes sin indicación de TARAA de acuerdo a la Guía para la Atención Médica de Pacientes con Infección por VIH/SIDA en Consulta Externa y Hospitales (tratamiento en pacientes adultos) en México:

- En los siguientes casos, se recomienda el tratamiento como profilaxis para transmisión perinatal, por lo que debe suspenderse después del nacimiento y canalizar a la madre al servicio especializado en atención de adultos para seguimiento de la infección por el VIH.
- Con CD4+ mayor de 350 CV menor de 1,000 copias/al. Iniciar profilaxis con AZT+ 3TC. La tableta única es la preferida por facilitar la administración y favorece un mayor apego al tratamiento.

- Con CD4+ mayor de 350 y CV de 1,000 a 100,000 copias/al. Iniciar TARAA con AZT+ 3TC+ NVP.*
 - Con CD4+ mayor de 350 y CV mayor de 100,000 copias/al. Iniciar triple terapia con AZT+ 3TC+ NFV.*
- B) Pacientes con indicación de tratamiento de acuerdo a la Guía de Atención Médica anteriormente referida (en pacientes adultos y después del nacimiento):
- En estos casos el tratamiento esta indicado para la madre y por lo tanto debe continuarse después del nacimiento:
 - CD4+ de 200 a 350 y CV menor de 100,000 copias/al: Iniciar tratamiento con AZT+ 3TC+ NVP.
 - CD4+ de 200 a 350 y CV mayor o igual de 100,000 copias/al: Iniciar tratamiento con AZT+ 3TC+ NFV.
 - CD4+ menor de 200 células/al independientemente de la CV: Iniciar tratamiento AZT+ 3TC+ NFV.

Identificación de la Infección Después de la 36^a Semana de Gestación -SIN TRABAJO DE PARTO-

- Programar CV y determinación de linfocitos CD4+ basales sin esperar los resultados, independientemente a la conducta terapéutica para el inicio del tratamiento.
- Los estudios de cinética viral han demostrado que el uso de TARAA, disminuye rápidamente la CV, por lo tanto, si se tiene la expectativa de poder administrar tratamiento más de una semana se recomienda iniciar AZT+ 3TC+ NFV y programar la cesárea.

* En pacientes con CV basal mayor de 55,000 la decisión de suspender el tratamiento después del parto debe ser tomada por parte del servicio especializado (medico-paciente).

- Sin suspender el tratamiento después del nacimiento, canalizar a la paciente al servicio especializado para evaluar la continuación del tratamiento postparto de acuerdo a la CV y al conteo de células CD4+.

Identificación de la Infección Durante el Trabajo de Parto

En este escenario la posibilidad de evitar la transmisión se reduce considerablemente, por lo que es urgente iniciar un tratamiento que disminuya rápidamente la CV y evitar el nacimiento por vía vaginal, por lo que se recomienda:

- NVP vía oral en dosis única durante el trabajo de parto o dos a cuatro horas previas a la cesárea. Durante el trabajo de parto o previas a la cesárea.
- Como tratamiento alternativo: AZT+3TC, cuatro horas antes de la cesárea o durante el trabajo de parto.

Embarazadas con Antecedentes de Tratamiento ARV (ver TABLA 32)

- a) En tratamiento al momento del diagnóstico de embarazo: En el 1^{er} trimestre continuar el mismo tratamiento si la CV es menor de 50 copias, si está recibiendo TARAA y no incluye ARV de riesgo para el producto; en caso contrario, suspender el tratamiento completo y reiniciar después de la semana 14 sin incluir ARV de riesgo para el producto.

ARV DE RIESGO

- La FDA ha establecido que los ARV: ddC, DLV, EFV e Hidroxiurea, presentan riesgo potencial de teratogenicidad, cuando se usan en el primer trimestre de la gestación, y no se ha demostrado su seguridad en el resto del embarazo.

- La combinación de d4T más ddI asociada a otro ARV debe evitarse durante el embarazo por el riesgo de acidosis láctica y esteatosis hepática.
 - El AMP debe ser evitado en embarazadas, así como en niñas y niños menores de cuatro años, por su elevado contenido de Glicolpropileno.
 - 2º y 3º trimestres: Continuar con el esquema establecido si la CV es menor de 50 copias y está recibiendo TARAA, o cambiar si hay evidencia de falla. Evitar ARV de riesgo.
- b) Sin tratamiento al momento del diagnóstico de embarazo:
- Programar CV y determinación de linfocitos CD4+ basales sin esperar los resultados, independientemente a la conducta terapéutica para el inicio de tratamiento.
 - 1º trimestre: No iniciar tratamiento.
 - 2º y 3º trimestres: Iniciar tratamiento de acuerdo a historia de uso de ARV, evitando ARV de riesgo.
 - Después de la semana 36 sin trabajo de parto: Si se tiene la expectativa de poder ofrecer más de una semana de tratamiento se recomienda iniciar triple terapia de acuerdo a la historia de ARV, evitando ARV de riesgo y programar cesárea.
 - En trabajo de parto: NVP vía oral, dosis única, durante el trabajo de parto o dos a cuatro horas previas a la cesárea.
 - Tratamiento alternativo: AZT+ 3TC. Iniciar cuatro horas antes de la cesárea o durante el trabajo de parto.

Tratamiento Alternativo

- Con toxicidad documentada a AZT, se recomienda d4T+ 3TC .

- En caso de toxicidad a NVP se recomienda NFV como alternativo.
- La combinación de SQV/r puede sustituir a NFV en caso de toxicidad.
- Si hay efectos secundarios a IP deberá remitirse siempre a la paciente al tercer nivel.
- El esquema de AZT+ 3TC iniciado cuatro horas antes de la cesárea o al inicio del trabajo de parto puede ser una alternativa en caso de que exista toxicidad documentada a NVP o no se cuente con este fármaco.

Profilaxis en la o el Recién Nacido

La profilaxis en la o el recién nacido (RN) con AZT asociada al tratamiento materno durante la gestación, brinda mayores posibilidades de reducción de la infección perinatal; sin embargo, el estudio PETRA demostró que el uso de AZT+ 3TC por vía oral por sólo siete días tiene una eficacia similar y disminuye los riesgos de aparición de resistencia a AZT en monoterapia.

- Tomar en todos los casos DNA-PCR para establecer el diagnóstico de infección por el VIH.
- Por esta razón la o el RN debe recibir doble terapia con AZT+ 3TC vía oral a partir de la 6ª hora de vida por siete días; en caso de intolerancia a la Vía oral se recomienda: AZT intravenosa cada seis horas.
- Si la madre sólo recibió profilaxis intraparto o un esquema menor de dos semanas se recomienda: Terapia triple con NVP dosis única+ AZT+ 3TC durante siete días. Ya que en estos casos existe mayor posibilidad de transmisión y por ello se debe ofrecer mayor protección al RN; con esta opción aumenta la eficacia supresiva y disminuyen los riesgos de resistencia.

- Únicamente en los casos que la madre recibió TARAA y su CV al nacimiento es menor de 50 copias se considera que el tratamiento en la o el niño pudiera no ser necesario.
- En todos los casos se debe evitar la alimentación al seno materno.

Beneficio de la Cesárea Electiva

Diversos estudios clínicos han demostrado el beneficio de la cesárea electiva para reducir hasta en 50% los riesgos de transmisión madre-hijo(a) de la infección por el VIH, en especial asociada al tratamiento ARV. Pero en mujeres que reciben TARAA se han demostrado niveles de transmisión menores del 1.2%, por lo que, únicamente en los casos de mujeres que al final del embarazo tengan CV no detectable o menor de 1,000 copias, la cesárea electiva no se considera necesaria.

Recomendaciones para el Uso de Profilaxis de Infecciones Oportunistas en Embarazadas

Las recomendaciones de profilaxis contra *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, *M. avium*, y *Toxoplasma gondii* durante el embarazo son similares a las establecidas en mujeres no embarazadas.

La profilaxis contra Citomegalovirus e infecciones fúngicas, no son recomendadas de rutina en el embarazo.

Las inmunizaciones contra hepatitis B, influenza, toxoide tetánico y difteria, y neumococo pueden aplicarse durante el embarazo, debe recordarse que posterior a su aplicación puede elevarse temporalmente la CV.

TABLA 31
Recomendaciones del Manejo ARV en la Embarazada sin Tratamiento Previo

CÉLULAS CD4+ GÉL.S/mm ³	CV COPIAS/dl	TRATAMIENTO RECOMENDADO	TRATAMIENTO ALTERNATIVO	TRATAMIENTO DEL RECIÉN NACIDO
>350	<1000	AZT 250 mg + 3TC 150 mg VO c/12 hr	D4T 40 mg + 3TC 150 mg VO si hay toxicidad por AZT	AZT a 2 mg/kg c/6 hr + 3TC 2 mg/kg c/6 hr a partir de la 6ª hora de vida por 7 días Si hay intolerancia a VO iniciar AZT a 1.5 mg/kg/IV/6 hr*
	1000 a 100,000	AZT 250 mg + 3TC 150 mg** + Nevirapina 200 mg VO c/12 hr	D4T 40 mg + TC 150 mg Si hay toxicidad por AZT NFV puede sustituir a NVP en caso de toxicidad	
	>100,000	AZT 250 mg + 3TC 150 mg** + NFV 750 mg VO c/12 hr	D4T 40 mg + 3TC 150 mg Si hay toxicidad por AZT SQV (800) + rit (100) c/12 hr En caso de toxicidad a NF V	
200 a 350	>100,000	AZT 250mg + 3TC 150 mg** + Nevirapina.	D4T 40 mg + 3TC 150 mg Si hay toxicidad por AZT NFV puede sustituir a NVP en caso de toxicidad	AZT a 2 mg/kg c/6 hr + 3TC 2 mg/kg c/6 hr a partir de la 6ª hora de vida por 7 días Si hay intolerancia a VO iniciar AZT a 1.5 mg/kg/IV c/6 hr*
	>100,000	AZT 250mg+ 3TC 150 mg** +NFV 750 mg/ VO c/12 hrs	D4T 40 mg+ 3TC 150 mg si hay toxicidad por AZT SQV (800) + rit (100) c/12 hrs. En caso de toxicidad a NF V	
<200	Cualquier cifra	AZT 250mg + 3TC 150 mg** + NFV 750 mg VO c/12hrs.v	D4T 40 mg+ 3TC 150 mg Si hay toxicidad por AZT SQV (800) + Rit (100) c/12 hr En caso de toxicidad a NF V	AZT a 2 mg/kg c/6 hr + 3TC 2 mg/kg c/6 hr a partir de la 6ª hora de vida por 7 días Si hay intolerancia a VO iniciar AZT a 1.5 mg/kg/IV c/6 hr

* Si el recién nacido es < 34 semanas de gestación se iniciara a dosis de 1.5 mg/kg c/6 hr y se ajustará a 2 mg/kg c/6 hr al cumplir 14 días de vida.

** La combinación AZT/3TC en tableta única es recomendada por su facilidad de administración y favorecer el apego al tratamiento.

TABLA 32
Recomendaciones del Manejo ARV en la Embarazada con Tratamiento Previo

ESTADO ACTUAL	TIEMPO DE GESTACIÓN	MANEJO DE LA MUJER	MANEJO DEL RECIÉN NACIDO
En tratamiento	1er trimestre	Continuar el tratamiento y reiniciarlo en el 2º trimestre si había adecuada respuesta (<50 copias) o con otro esquema en caso de falla evitando usar ARV de riesgo**	AZT a 2 mg/kg c/6 hr + 3TC 2 mg/kg c/6 hr a partir de la 6ª hora de vida por 7 días Si hay intolerancia a VO iniciar AZT a 1.5 mg/kg/IV c/6 hr*
	2º y 3er trimestre	Continuar con el esquema establecido si la CV es <50 copias o cambiar si hay evidencia de falla evitando usar ARV de riesgo**	
Tratamiento Descontinuado	1er trimestre	No iniciar tratamiento	AZT a 2 mg/kg c/6 hr + 3TC 2 mg/kg c/6 hr a partir de la 6ª hora de vida por 7 días si hay intolerancia a VO iniciar AZT a 1.5 mg/kg/IV c/6 hr*
	2do y 3er trimestre	Iniciar tratamiento de acuerdo a historia de uso de ARV evitando aquellos de riesgo **	
	Posterior semana 36 de gestación -sin trabajo de parto-	AZT 250 mg +3TC 150 mg** + NVP 760 mg VO c/12 hr	AZT a 2 mg/kg c/6 hr + 3TC 2 mg/kg c/6 hr a partir de la 6ª hora de vida por 7 días Si hay intolerancia a VO iniciar AZT a 1.5 mg/kg/IV c/6 hr
	Trabajo de parto	Nevirapina 200 mg VO dosis única durante el trabajo de parto ó 2-4 horas previas a la cesárea Alternativo: AZT 250 mg +3TC 150 mg c/12 hr VO** Iniciará horas antes de la cesárea o durante el trabajo de parto	NVP 2 mg/kg/VO dosis única+ AZT a 2 mg/kg c/6 hr + Lamivudina a partir de las 6 horas de vida por 7 días El Tx triple a la niña o el niño se recomienda para evitar el desarrollo de resistencia y aumentar la eficacia en el caso de mayor posibilidad de transmisión.La desventaja es toxicidad

* Si el recién nacido es < 34 semanas de gestación se iniciará a dosis de 1.5 mg/kg c/6 hr y se

ajustará a 2 mg/kg c/6 hr al cumplir 14 días de vida.

Los antirretrovirales de riesgo son: ddC, DLV, EFV e Hidroxiurea, los cuales tienen riesgo potencial de teratogenicidad.

3.2 Lactancia

La lactancia materna es vital para la salud de las y los lactantes, reduce el riesgo de muchas enfermedades infecciosas y previene otros problemas crónicos. Sin embargo, para las hijas y los hijos de las mujeres que viven con el VIH/SIDA, representa una importante fuente de transmisión del VIH.

Se sabe que alrededor de 15 a 25% de los bebés de mujeres que viven con el VIH serán infectados durante el embarazo o el parto, y un adicional 5 a 20% podrían ser infectados durante la lactancia. Lo anterior se fundamenta en el hecho de que el virus ha sido encontrado en la leche y es transmisible por esta vía.

Factores que Facilitan la Transmisión

- Mastitis
- Candidiasis bucal en el lactante
- Periodo prolongado de lactancia más allá de seis meses y hasta por dos años
- Alimentación mixta (la cual favorece la inflamación intestinal, diarrea y facilita la transmisión del VIH)

La lactancia materna exclusiva reduce significativamente el riesgo de contraer una infección por el VIH al conservar la integridad de la pared intestinal, sumado a la incorporación de anticuerpos de origen materno que protegen al bebé contra infecciones, en cierta medida.

Por lo anterior, es imprescindible dar las siguientes recomendaciones:

- Evitar la lactancia materna siempre y cuando sea posible, factible, sostenible y seguro suministrar a los bebés leche de reemplazo.

- Si lo anterior no es posible, recomendar lactancia materna exclusiva por no más de seis meses para alcanzar un óptimo desarrollo, crecimiento y salud.
- La lactancia mixta, aumenta el riesgo de transmisión.
- Alternativas útiles: Extraer la leche materna y tratarla al calor, con lo que se destruye el VIH, pero se pierden algunos elementos inmunes útiles contra infecciones; pero aún así es superior a otro tipo de leches o bien se puede utilizar leche de comadronas sanas.

Cuidado y Soporte para Mujeres VIH Positivas

- Consejería y soporte psicológico
- Cuidado postparto
- Monitoreo del estado de salud
- Consejería nutricional
- Micronutrientes
- Alimentos enriquecidos para ellas mismas y sus familias
- Planeación familiar y consejería, si ella lo desea voluntariamente
- Condones, si los desea
- Profilaxis y tratamiento de IO
- Tratamiento con ARV para ella y su familia

Glosario de Abreviaturas y Conceptos

Abreviaturas

Abac	Área Bajo la Curva
ABC	Abacavir
AL	Acidosis Láctica
AMP	Amprenavir
ARV	Antirretroviral
ARN	Acido Ribonucleico
AZT	Zidovudina
AZT/r	Zidovudina con Dosis Bajas de Ritonavir
C	Cultivo
CaCu	Cáncer Cervicouterino
CDC	Siglas en Inglés de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos
CD4	Linfocitos CD4 (Algunos autores lo utilizan como CD4+, aunque en realidad es sólo un equivalente de CD4)
CENSIDA	Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA
CMV	<i>Citomegalovirus</i>
COL	Colesterol
CONASIDA	Consejo Nacional para la Prevención y Control del SIDA
CV	Carga Viral
d	Dosis
d4T	Stavudina
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
DIU	Dispositivo Intrauterino
DLV	Delavirdina
DM	Diabete Mellitus
DT	Toxoide Difteria, Tétanos
EF	Examen Fresco

GI	Gastrointestinal
IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de Fusión
IFV	Interferón
IO	Infecciones Oportunistas
IP	Inhibidor de Proteasa
IRM	Imagen por Resonancia Magnética
ITRAN	Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos a Nucleósidos
ITRNN	Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósidos
ITRS	Interrupciones de Tratamiento Supervisados
ITS	Infecciones de Transmisión Sexual
IV	Intravenosa
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LG	Linfadenopatía Generalizada
LGP	Linfadenopatía Generalizada Persistente
LNH	Linfoma No Hodgkin
LPV/r	Lopinavir con Dosis Bajas de Ritonavir
MAC	Complejo Mycobacterium avium intracellulare
m ² sc	Superficie Corporal
NFV	Nelfinavir
NP	Neuropatía Periférica
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPV (Sabin)	Inmunización Antipoliomelítica de Virus Vi vos Atenuados
PAPANICOLAU	Citología Cervical
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PPD	Derivado Proteico Purificado
PPE	Profilaxis Postexposición
PVVIH/SIDA	Persona que Vive con el VIH o con el SIDA
r	Dosis Bajas de Ritonavir
Rit	Ritonavir
RN	Recién Nacido(a)
RTV	Ritonavir
SA	Sin Ajuste de Dosis
Sem	Semanas
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SNC	Sistema Nervioso Central
SQV	Saquinavir
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TARAA	Terapia Antirretroviral Altamente Activa
TDS	Trabajadoras y Trabajadores de la Salud
TFV	Tenofovir
TG	Tinción de Gram
Trig	Triglicéridos
TMP/SMX	Trimetoprim/Sulfametoxazol o Co-Trimoxazol
3TC	Lamivudina
Tx	Tratamiento
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VHS	Virus del Herpes simple
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VO	Vía Oral
VPH	Virus de Papiloma Humano
VPI (Salk)	Inmunización Antipoliomelítica de Virus Inactivados
Wb	Western blot

Conceptos

Glosario español-inglés de algunos conceptos y términos utilizados en el ámbito del VIH/SIDA

APEGO / ADHERENCE

La medida en la cual la o el paciente sigue la modalidad de tratamiento acordada o la intervención prescrita.

ANÁLISIS FENOTÍPICO / PHENOTYPIC ASSAY

Procedimiento en el cual se somete a prueba una muestra de ADN del VIH de la o el paciente con diferentes ARV para determinar la sensibilidad o la resistencia del virus.

ANÁLISIS GENOTÍPICO / GENOTYPIC ASSAY

Prueba que determina si el VIH ha adquirido resistencia a los medicamentos antivíricos que toma la o el paciente. En esa prueba se analiza una muestra del virus de la sangre de la o el paciente para identificar cualquier mutación del virus relacionada con la resistencia a determinados medicamentos. También recibe el nombre de análisis genotípico de la resistencia a los ARV.

COMBINACION BASE DE ARV, ESQUELETO / BACKBONE

Combinación base de ARV, generalmente dos ITRAN a los cuales se agregan otros ARV.

CCR5

Molécula de la superficie celular, que se necesita junto con el receptor principal, la molécula CD, para fusionarse con las membranas de los inmunocitos. Las y los investigadores han

descubierto que las cepas del VIH que se transmiten más a menudo de una persona a otra necesitan las moléculas CCR5 y CD4+ para que el VIH pueda entrar a la célula. Además del papel que desempeña en la fusión, el CCR5 es un receptor de ciertas moléculas de señalización inmunitaria llamadas quimiocinas que se sabe que suprimen la infección de las células por el VIH. Véase Quimiocinas, CXCR4.

FLUCTUACIONES LOGARÍTMICAS / LOG CHANGES

Los cambios de la CV se notifican a menudo como fluctuaciones logarítmicas. Este término matemático denota una fluctuación del valor del objeto de medición por un factor de 10. Por ejemplo, si CV básica determinada con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa fuera de 20,000 copias/al de plasma, un aumento exponencial de 1 equivale a un aumento a 200,000 copias/al de plasma, o sea, un aumento de 10. Un aumento exponencial de 2 equivale a 2'000,000 copias/al de plasma o sea un aumento de 100.

INHIBIDOR DE LA FUSIÓN / FUSION INHIBITOR

Clase de agentes ARV que se unen a la proteína gp41 de la envoltura y bloquean los cambios estructurales necesarios para que el virus se una al linfocito CD4+ anfitrión. Cuando el virus no puede penetrar en la membrana de la célula anfitriona e infectar a la célula, se evita la duplicación del VIH dentro de esa célula con el ADN de la célula anfitriona con la ayuda de la integrasa vírica. Una vez incorporado, el ADN del VIH se llama provirus y se duplica junto con los genes de la célula cada vez que esta se divide. En varios informes recientes se indica que el ADN del VIH también puede incorporarse al ADN de células no mitóticas (que no se dividen), como los macrófagos y las células cerebrales y nerviosas.

INTERRUPCIÓN ESTRUCTURADA DEL TRATAMIENTO / STRUCTURED TREATMENT INTERRUPTION (STI)

Interrupción planeada del tratamiento mediante la suspensión de todos los ARV. Hay cuatro razones para considerar esa interrupción:

- 1) dar un “descanso del medicamento” a la o el paciente para librarlo de los inconvenientes y la toxicidad de un tratamiento ARV ineficaz y mejorar la respuesta al tratamiento de salvamento o de rescate al permitir el surgimiento de virus silvestres.
- 2) Volver a inmunizar a la o el paciente contra el VIH con la esperanza de recuperar el control inmunitario por medio de la regeneración de la respuesta inmunitaria específica al VIH.
- 3) Disminuir la exposición acumulativa a los ARV con menor toxicidad y costo y mejor calidad de vida.
- 4) Suspender los ARV durante el primer trimestre de embarazo.

IRREGULARIDAD PASAJERA / BLIPS

Detección transitoria de una CV después de un periodo en que era indetectable. Por lo general, se define como una CV de 50 a 500 copias/mL después de haber obtenido valores de < 50 copias/mL al menos dos veces consecutivas.

MEDLINE plus

servicio que contiene extensa información de los Institutos Nacionales de Salud y otras fuentes fiables, son unas 500 enfermedades y afecciones. También contiene una lista de hospitales y médicos, una enciclopedia médica y diccionarios médicos, información sobre salud en español, extensa información sobre medicamentos recetados y de venta libre, información de salud de los medios de comunicación y enlaces con miles de ensayos clínicos. Dirección en Internet: «<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/aids.html>».

MEGATARAA / MEGA-HAART

También llamado poliquimioterapia de rescate. Regímenes de salvamento o rescate que contienen seis o más medicamentos ARV para las y los pacientes previamente tratados. La hipóte-

sis se basa en que es poco probable que las y los pacientes expuestos a muchos medicamentos y fracasos sean infectados por un virus resistente a todos los medicamentos del tratamiento de rescate.

NADIR / NADIR

La mínima concentración a la que se reduce la CV después de comenzar el tratamiento ARV. En varios estudios se ha demostrado que el nadir de CV es el mejor factor de pronóstico de la supresión del virus a largo plazo de la CV se utiliza para determinar cuándo se debe iniciar o modificar el tratamiento. Véase CV.

NAIVE

Paciente que no ha recibido previamente ARV.

PUBMED

Servicio auspiciado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos que ofrece acceso a más de 11 millones de citas de MEDLINE que datan de mediados de los años sesenta y a revistas biomédicas. Tiene enlaces con muchos sitios que ofrecen artículos de texto completo y otros recursos afines. Dirección en Internet: «<http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi>».

PUNTO DE ESTABILIZACIÓN DEL VIH / HIV SET POINT

Tasa de duplicación del virus que se estabiliza y se mantiene en una concentración particular en cada persona después del periodo de infección primaria.

PUNTO FIJO / SET POINT

Punto de espera o de equilibrio mensurable entre el virus y el sistema inmunitario del cuerpo notificado como la medida de la CV. El punto fijo viral se establece al cabo de pocas semanas o meses de iniciarse la infección y presuntamente permanece estable por un periodo indefinido. Se cree que los puntos fijos determinan en cuánto tiempo se producirá la evolución de la enfermedad.

QUIMIOCINAS / CHEMOKINES

También se llaman quimiocinas beta. Los estudios de la relación entre el VIH y estas sustancias químicas del sistema inmunitario han mostrado la complejidad del intercambio que ocurre cuando el VIH se encuentra con los leucocitos. Las quimiocinas son moléculas mensajeras intracelulares segregadas por los linfocitos CD8+ , cuya principal función es atraer los inmunocitos a los sitios de infección. En investigaciones recientes se ha demostrado que el VIH-1 necesita acceso a los receptores de quimiocinas en la superficie de la célula para infectarla. Varias quimiocinas (llamadas RNATES, MIP-1A y MIP-1B) impiden la duplicación del VIH al ocupar esos receptores. Los descubrimientos hechos indican que un mecanismo empleado por esas moléculas para suprimir la infectividad del VIH consiste en bloquear el proceso de fusión empleado por el virus para penetrar en las células.

REBOTE / REBOUND

Aumento en la CV que se presenta después de un descenso debido al tratamiento previo contra el VIH.

REFUERZO / BOOSTER

Dosis aplicada a diferentes intervalos después de la dosis inicial de una vacuna para intensificar la respuesta inmunitaria a esta última.

VIRUS SALVAJE / WILD-TYPE VIRUS

Tipo original del VIH, no modificado por resistencia a los ARV. También:

- I. Tipo de virus predominante en la población huésped antes de sufrir manipulación o mutación genética.
- II. Virus aislado de un huésped en contraposición a uno producido en un cultivo de laboratorio. Véase Aislados primarios.

El glosario de Conceptos y Términos está basada principalmente en el "Glosario de Terminología del VIH/SIDA. AIDSinfo" Cuarta Edición.

Bibliografía Recomendada

Capítulo 1

Subcapítulo 1.1

1. Carpenter C, Cooper D, Fischl M, Gatell JM et. al. Antirretroviral therapy in adults update Recommendation of the International AIDS Society USA panel. JAMA 2000; 283(3): 381-390.
2. Pallela F, Knoll M, Chmiel J et al. Lower mortality in ambulatory HIV infected patients who initiate antirretroviral therapy at higher CD4 cell counts. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections. Feb. 24-28, 2002. Seattle Washington. Abst. 13.
3. World Health Organization Initiative on HIV/AIDS and Sexually Transmitted Infections. Principles of antirretroviral therapy. May 17, 2002/51 (RR07); -1 May 17, 2002 / 51(RR07);- 1.
4. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV infected adults and adolescente. U:S: Department of Health and Human Services (DHHS) May 17, 2002/51 (RR07); 1.

Subcapítulo 1.2

5. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of Lopinavir/Ritonavir plus Nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. J Infect Dis. 2002; 185: 599-607.
6. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antirretroviral therapy. HIV Medicine 2001; 10: 76-111.
7. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and Saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. AIDS. 1999; 13: 213-224.
8. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antirretroviral therapy for HIV infection in adults. JAMA. 2000; 283: 381-390.
9. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antirretroviral therapy. Lancet. 2000; 356: 1423-30.

10. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998; 12: F51-F58.
11. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy. *JAMA*. 2000; 284: 3128-3129.
12. Eron Jr J, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of Stavudine, Didanosine and Indinavir with Zidovudine, Lamivudine and Indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: Selection of Thymidine Analog Regimen Therapy (START II). *AIDS*. 2000; 14: 1601-1610.
13. Fletcher CV, Acosta EP, Cheng H, et al. Competing drug-drug interactions among multidrug antiretroviral regimens used in the treatment of HIV-infected subjects. *AIDS*. 2000; 14: 2495-2501.
14. Flexner C. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000; 40: 649-674.
15. Glesby MJ, Hoover DR, Vaamonde CM. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2001; 184: 519-523.
16. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*. 2001; 286: 2568-2577.
17. Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA*. 1998; 279: 450-454.
18. Kaplan J, Hanson D, Karon J, et al. Late initiation of antiretroviral therapy (at CD4 lymphocyte count < 200 cells/ μ L) is associated with increased risk of death. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract 520.
19. Kemper CA, Witt MD, Keiser PH, et al. Sequencing of protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001; 15: 609-615.
20. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS*. 1998; 12: F9-F14.
21. King M, Bernstein B, Kempf D, et al. Comparison of time to achieve HIV RNA < 400 copies/mL and < 50 copies/mL in a phase III, blinded, randomized clinical trial of ABT-378/r vs NFV in ARV-naive patients. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract 329.

22. Knobel H, Guelar A, Valdecillo G, et al. Osteopenia in HIV-infected patients. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract 629.
23. Kurowski M, Kaeser B, Mroziekiewicz A, et al. The influence of low doses of Ritonavir on the pharmacokinetics of Nelfinavir 1250 mg BID. From: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Canada. Abstract 1639.
24. Li TS, Tubiana R, Katlama C, et al. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet*. 1998; 351: 1682-1686.
25. Lonergan JT, Behling C, Pfander H, et al. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 162-166.
26. Meyer D, Behrens G, Schneider A, et al. Serum lactate in nucleoside analogue treated HIV patients correlates with serum-lipids [abstract]. *Antivir Ther*. 2000; 5 (suppl 5): 54. Abstract P52.
27. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 23: 35-43.
28. Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/Ritonavir plus Stavudine and Lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection. *AIDS*. 2001; 15: F1-F9.
29. Murphy RL, Katlama C, Johnson V, et al. The Atlantic Study. From: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29, 1999; San Francisco, Calif. Abstract LB-22.
30. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, et al. Clinical benefit of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 counts > 350/mm³. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract LB6.
31. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998; 338: 853-860.
32. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell

- count and viral load. *JAMA*. 2001; 286: 2560-2567.
33. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. Final 12-month results from the COMBINE study. From: 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 7-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 7.
 34. Rizzardì GP, de Boer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest*. 2000; 105: 777-782.
 35. Robbins G, Shafer R, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naïve HIV subjects: comparisons of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract LbOr20A.
 36. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus Zidovudine and Lamivudine, Efavirenz plus Indinavir, and Indinavir plus Zidovudine and Lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1865-1873.
 37. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-Lamivudine-Zidovudine vs Indinavir-Lamivudine-Zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *JAMA*. 2001; 285: 1155-1163.
 38. Staszewski S. Update on study 006-EFV AZT 3TC versus the current 'standard of care' IDV AZT 3TC. *Int J Clin Pract Suppl*. 1999; 103: 10-15.
 39. Sterling TR, Chaisson RE, Bartlett JG, et al. CD4 lymphocyte level is better than HIV-1 plasma viral load in determining when to initiate HAART. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract 519.
 40. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000; 14: F63-F67.
 41. US Public Health Service. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Updated February 4, 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org/trtgdlns.html#Adult>
 42. Yeni PG., Hammer SM., Carpenter CCJ., et al. Antiretroviral Treatment for Adult HIV Infection in 2002. Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002; 288: 222-235.
 43. World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Guidelines for a public health approach. Abril 2002.

Subcapítulo 1.3

44. International AIDS Society-USA Panel: Antirretroviral Treatment for Adult HIV Infection in 2002. *JAMA* 2002; 288(2): 222-235.

Subcapítulo 1.5

45. Hall CS, Raines CP, Barnett SH, Moore RD, Gallant JE. Efficacy of salvage therapy containing Ritonavir and Saquinavir after failure of single protease inhibitor-containing regimens. *AIDS*. 1999 Jul 9;13(10):1207-12.
46. Deeks et al. 1998, Fätkenheuer et al. 1999, Hall et al. 1999, Paredes et al. 1999.
47. Hammer et al. 2002
48. Kempf et al. 2001, Masquelier et al. 2002.
49. Molla et al. 2002.

Subcapítulo 1.7

50. Buceta.
51. Kristeller J, and Rodin J, (1994) The function of attention in cognitive models of behavior change and maintenance. En: A. Baum, S. E. Taylor and J. E. Singer (eds.) *Handbook of Psychology and Health*. Vol. 4: Social Psychological aspects of health. Hillsdale, N. J.: Erlbaum.
52. Palella FJ. et al. Declining morbidity and mortality among patients with HIV infection. HIV Outpatient study investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 853-860.
53. Havlir D, Marschner IC, et al. For the AIDS clinical trials group study 343 team. Maintenance antirretroviral therapies in HIV infected subjects with undetectable plasma HIV-RNA after triple-therapy. *N. England. J. Med* 1998, 339: 1261-1268.
54. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Kwart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antirretroviral AIDS therapy. *AIDS* 1999; 13: 1873-1880.
55. 1999 USPHS-IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV. *MMWR* 1999; 48: 1-67.
56. Gorgolas M, et al. Efficacy of protease inhibitor switching to Nevirapine in patients on HAART with undetectable viral load. (Abstract WeOrB485). XIII International AIDS Conference. Durban 2000.

57. Hedge B, Van Roon Y, Roberts J, Petrak J. The psychological impact of perceived changes related to antiretroviral medications. Bartholomew's hospital, Royal London hospital, London UK. Symposium. AIDS Impact 1999. Ottawa, Canada.
58. Magis C, Esquivel P, Lopez C. CONASIDA. Abstract. ThPeB5260. Factors associated with non compliance to antirretroviral drugs in HIV infected patients in Mexico. XIII International AIDS Conference. Durban 2000.
59. Chesney L, Catz S, Heckman T, Kochman A. Adherence to antirretroviral therapy among older adults living with HIV disease. Poster 18. 4th International Conference on the Biopsychosocial aspects of HIV infection. Ottawa, Canada. July 15-18, 1999.
60. Halkitis P, Remien R, Wolitiskir R, Stirratt M. New York University Columbia. Symposium AIDS Impact 1999. Ottawa, Canada.
61. Chesney L, op. cit.
62. Hecht F, Kahn JO, Dillon B, Chesney M, Grant RM. Transmission of protease inhibitor resistant HIV-1 to a recently infected antirretroviral-naive man. (Abstract 32288). XII International Conference on AIDS. Geneva, June 1998.
63. Wong JK, Gunthard HF, et al. Reduction of HIV in blood and lymph nodes after potent antirretroviral therapy (Abstract LB10). 4th Conference on retroviruses and opportunistic infections. Washington D.C. Jan. 1997.
64. Markowitz M, Cao Y, Vesanem M. Recent HIV infection treated with AZT, 3TC, and a potent IP. (Abstract LB8). 4th Conference on retroviruses and opportunistic infections. Washington D.C. Jan. 1997.
65. Sackett D, and Snow JS. The magnitude of compliance and non compliance. In: Compliance in health care. Haynes RB, Taylor DW (eds.). Johns Hopkins University Press; Baltimore; chap 1; p 11-12. 1979.
66. Walsh J. et al. St Stephen's Centre. London, UK. University of Brighton UK; Imperial College London UK. Symposium AIDS Impact 1999. Ottawa, Canada.
67. Petrak J, Van Roon Y, Roberts J, Hedge B. Medical care and adherence to antirretroviral medications. Bartholomew's hospital, Royal London hospital, London UK. Symposium. AIDS Impact 1999. Ottawa, Canada.
68. Wall T, Sorensen J., Batki S, De Luchi K, Chesney M. Adherence to AZT among methadone maintenance patients: on-site dispensing compared to usual care. Drug alcohol dependence. 1995. 37: 261-269.

69. Muma RD, Ross MW, Parcel GS, et al. AZT adherence among individuals with HIV infection. *AIDS care* 1995, 7: 439-447.

Subcapítulo 1.8

70. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers; an overview. *Am J Med* 1997; 102 (suppl 5B): 9-15.
71. Bell DM, Shapiro C, Holmberg S. Surgical practice in hospital: HIV and the surgical team. *ACS bulletin* 1990; 75.
72. Beltrami EM, Williams I, Shapiro CN, Chamberland M. Risk and management of blood-borne infectious in health care workers. *Clin Microb Rev* 2000; 13:385-407.
73. Center for Disease Control and Prevention. Public Health Service Guidelines for the Management of Health-Care Workers Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 1998; 47: RR-7. May 15.
74. Center for Disease Control and Prevention. Update US Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 2001; 50: RR-11. June 29.
75. Gerberding JL, Litter C, Tarkington A, Brown A, Schelter WP. Risk of exposure of surgical personnel to patients' blood during surgery at San Francisco General Hospital. *N Engl J Med* 1990; 322: 1788-1793.
76. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV Infection. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection health care workers. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1451-1458.
77. Parkin JM, Murphy M, Anderson J, El.Gasi S, Forster G, Pinching AJ. Tolerability and side effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Lancet* 2000; 355: 722-723.
78. Tokars JI, Marcus R, Culver D. Surveillance of HIV infection and Zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. The CDC Cooperative Needlestick Surveillance Group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 913-919.
79. Wang SA, Panlilio A, Doi P. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposure: Findings of the HIV exposure postexposure prophylaxis registry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 780-785.

Capítulo 3

Subcapítulo 3.1

80. Alastair J, J Wood. MD Management of Human Immunodeficiency Virus Infection in Pregnancy. *N Engl J Med*. Vol. 346, No 24 June 2002.
81. US Public Health Service Task Force Recommendations for the use of Antirretroviral Drugs in Pregnant Women infected. Febrero 25, 2000.
82. Cooper ER, Nugent RP, Díaz C, et al. After AIDS Clinical Trial 076: the changing pattern of Zidovudine use during pregnancy, and the subsequent reduction in vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. *J Infect Dis* 1996, 174: 1207-1211.
83. CDC US Public Health Service recommendations for human immunodeficiency virus counseling and voluntary testing for pregnant women. *MMWR* 1995, 43 1-14.
84. Public Health Service Task recommendations for the use of antirretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States *MMWR*. 1998; 47 287, 315. May 2001.
85. The Petra Study Team. Efficacy of three short-course regimens of Zidovudine and Lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa and Uganda a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1178-86.
86. Combination Antirretroviral therapy and duration of pregnancy: European Collaborative Study, Swiss Mother and child HIV cohort study. *AIDS* 2000;14:2913-20.
87. McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, Blum S. Combination antirretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999, 94: 641-646.
88. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antirretroviral strategies for the treatment of pregnancy HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J. Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 484-94.
89. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose Nevirapine compared with Zidovudine for prevention of mother to child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIV NET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 7095-802.

90. European Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europa 2001.
91. Simonds RJ, Steketee R, Nesheim S, et al. Impact of Zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. *AIDS* 1998; 12: 301-308.
92. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with Zidovudine. *N. Engl J Med* 1999; 341: 385-393.
93. Palumbo P, Dobbs T, Holland B, et al. Antiretroviral resistance mutations among pregnant HIV-infected women: frequency and clinical correlates. Second Conference on Global Strategies for the prevention of HIV Transmission from Mothers to infants. Montreal, Canadá. September 1-6, 1999 (Abstract 256).
94. Mandrelbot L, Landreau, Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-Zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV, *JAMA* 2001, 285: 2129-31.
95. Minkoff H, Ahdieh L, Watts DH, et al. The relationship of pregnancy to the use of highly active antiretroviral therapy. *Am. J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1221-7.
96. Wara D, Tuomala R, Bryson Y, et al. PACTG 358 safety, pharmacokinetics and antiretroviral activity of Indinavir, Zidovudine (ZDV), and Lamivudine (3TC) in HIV-1 seropositive pregnant women and infants. In: Program and abstracts of the Second Conference on Global Strategies for the prevention of HIV Transmission from mothers to infants. Montreal. September 1-6, 1999: 191. Abstract.
97. Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Committee opinion. No. 234 Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. May 2000.
98. Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal Viral genotypic Zidovudine resistance and infrequent failure of Zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Pediatrics AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *J Infect Dis* 1998; 177: 557-64.
99. Mofenson L, Lambert J, Stiehm ER, et al. Association of Zidovudine (ZDV) genotypic resistance with perinatal HIV transmission in women receiving ZDV in Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) protocol 185. In: vol. 1 of the Programme

- supplement of the XIII International AIDS Conference. Durban, South Africa. July 9-14 2000:337. Abstract.
100. Johnson VA, Petropoulos CJ, Woods CR, et al. Vertical Transmission of multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and continued evolution of the drug resistance in an HIV-1 infected infant. *J. Infect Dis* 2001;183:1688-93.
 101. Kuhn L, Bobat R, Coutsooudis A, et al. Cesarean deliveries and maternal-infant HIV transmission: results from a prospective study in South Africa. *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 11: 478-83.
 102. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial.
 103. American Academy of Pediatrics, Committee AIDS. Evaluation and medical management of the HIV-exposed infant. *Pediatrics* 1997; 99: 909-917.
 104. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV infection. December 14, 2001.
 105. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV Infection. *MMWR Morb Mortal W Rep* 1998; 47: 315 (Augusto 2001 update available at <http://www.hivatis.org>)
 106. American Academy of Pediatrics, "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update. *Pediatrics*, 1997. 99 p. 268-278.