

# **TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA INFECCION POR VIH**

*En la revisión de esta monografía, ha participado como consultor externo el Dr. D. Juan Pasquau Liaño, Facultativo Especialista de Area de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.*

## **INDICE**

### **I. INTRODUCCION**

### **II. ETIOLOGIA Y PATOGENIA**

### **III. MANIFESTACIONES CLINICAS**

### **IV. DIAGNOSTICO**

IV.1. Adultos

IV.2. Niños

### **V. ANTIRRETROVIRALES**

V.1. Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (ITI)

V.1.1. ITI Análogos de los Nucleósidos (ITIN)

- Zidovudina
- Didanosina
- Zalcitabina
- Estavudina
- Lamivudina

V.1.2. ITI No-Nucleósidos (ITINN)

- Nevirapina
- Delavirdina

V.2. Inhibidores de la Proteasa (IP)

- Saquinavir
- Ritonavir
- Indinavir
- Nelfinavir

### **VI. QUIMIOPROFILAXIS POSTEXPOSICION**

VI.1. Exposición ocupacional

VI.2. Transmisión perinatal

### **VII. PAUTAS DE TRATAMIENTO CON ANTIRRETROVIRALES**

VII.1. Tratamiento antirretroviral inicial

VII.1.1. Variaciones en cuanto al inicio de la terapia

VII.1.2. Variaciones en cuanto a los regímenes con antirretrovirales

VII.2. Cambios del tratamiento antirretroviral

VII.2.1. Fallo del tratamiento

VII.2.2. Efectos adversos, intolerancia e incumplimiento

VII.2.3. Tratamiento subóptimo en curso

### **VIII. CONCLUSIONES**

**IX. ANEXO:** Interacciones de los Inhibidores de la Proteasa.

### **X. BIBLIOGRAFIA**

## **I. INTRODUCCION.**

A principios del 1997, y según datos del Programa HIV/AIDS de las Naciones Unidas, la cifra de personas afectadas a nivel mundial por el virus de la inmunodeficiencia humana o VIH, era de 21,8 millones (de las cuales 21 millones eran adultos y 830.000 niños). La proporción de mujeres infectadas está aumentando y constituyen el 42% de la población adulta infectada con VIH. En 1995, 1,3 millones de personas murieron a causa de enfermedades asociadas al VIH, de las cuales 300.000 eran niños menores de 5 años. Se calcula que en el año 2.000, estarán infectados por el VIH unos 60 ó 70 millones de personas (1).

La infección por VIH se caracteriza por producir un deterioro profundo, progresivo e irreversible de la función inmune que favorece el desarrollo de infecciones oportunistas (pneumonía por *Pneumocystis carinii*, tuberculosis, etc.) y otras enfermedades, tales como síndromes neurológicos y tumores malignos (fundamentalmente linfomas no hodgkinianos y sarcoma de Kaposi). La existencia de una o varias de estas manifestaciones, en presencia de infección por VIH, definen el SIDA o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (2).

Como es lógico, a medida que la enfermedad progresa, el arsenal terapéutico empleado en cada paciente aumenta considerablemente. Dentro de la terapéutica de la infección por VIH y SIDA podemos diferenciar entre medicamentos destinados a prevenir y tratar las manifestaciones clínicas de la infección por VIH (infecciones oportunistas, neoplasias, y complicaciones neurológicas); y, el tratamiento antirretroviral, dirigido al agente causal: el VIH.

En la presente monografía, y por cuestiones de espacio, sólo se abordará el tratamiento con los antirretrovirales disponibles de probada eficacia clínica; intentando resumir las últimas novedades a nivel mundial, sobre medicamentos y pautas terapéuticas, aunque teniendo en cuenta que éstas son susceptibles de nuevos cambios en muy cortos periodos de tiempo. No se hará mención de los antirretrovirales en investigación (lovirida, VK-478), ni de otras terapias “coadyuvantes” (interleukina, interferón) o sustancias que por el momento se consideran de dudosa eficacia clínica (péptido T, CD4 recombinante soluble).

## **II. ETIOLOGIA Y PATOGENIA**

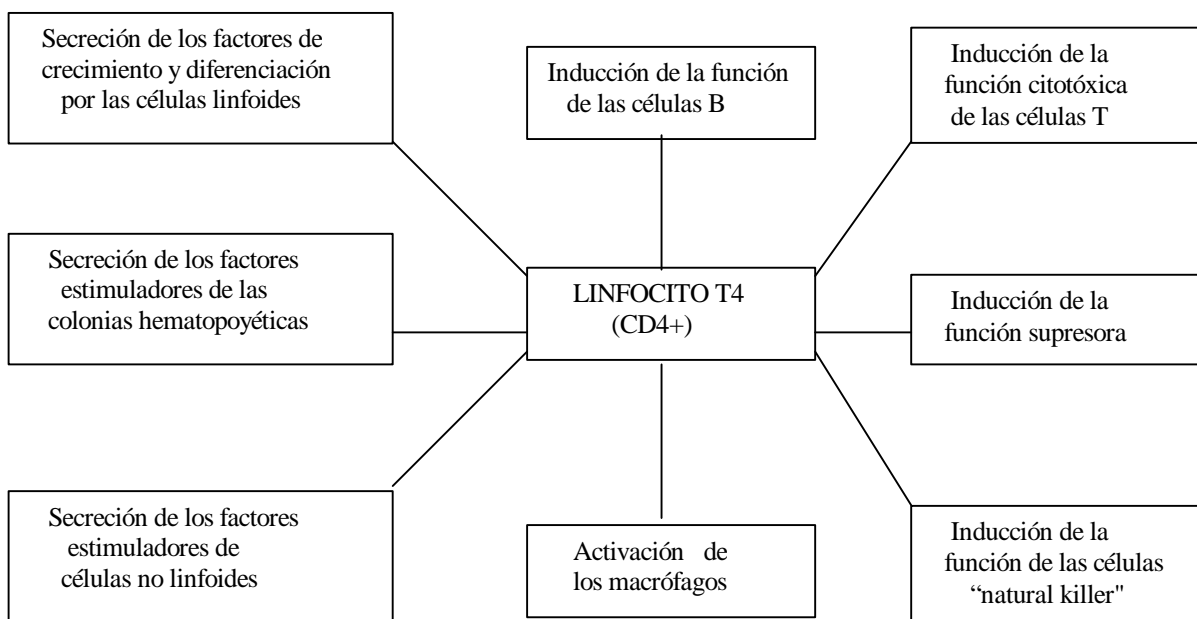
El agente infeccioso es un retrovirus que fue inicialmente aislado por 3 laboratorios diferentes y denominado como: virus linfotrófico T humano tipo III (HTLV-III), virus asociado a linfadenopatía (LAV) y virus asociado al SIDA (ARV); y que posteriormente pasó a denominarse virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, o HIV en inglés). La característica principal de la infección por VIH es una destrucción paulatina y persistente del sistema inmunitario del paciente, denominándose síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA, o AIDS en inglés) al estadio final de la enfermedad (2,3).

El VIH pertenece al grupo de los lentivirus o retrovirus citopáticos no transformantes, y hasta el momento se han aislado dos subtipos capaces de provocar la enfermedad: VIH-1 y VIH-2. El VIH-2 está limitado fundamentalmente a Africa occidental, y causa una mínima proporción de los casos de SIDA. El VIH-1 se encuentra mundialmente diseminado y es el agente causal de la mayoría de los casos de SIDA, por lo que habitualmente se nombra como el agente etiológico de la infección por VIH (2,3).

Para iniciar su ciclo biológico el virus se une específicamente a la molécula CD4, que se encuentra fundamentalmente en la superficie de una subpoblación de linfocitos T -que fenotípicamente se denominan T4- y que funcionalmente pertenecen a los linfocitos inductores o cooperadores (“helper”). El VIH también infecta otras células que contienen menor densidad de receptores CD4, tales como: macrófagos, linfocitos B, monocitos, células cutáneas de Langerhans, y células dendríticas en ganglios linfáticos, etc (2-4).

Al igual que todos los retrovirus, el VIH contiene una unidad funcional enzimática llamada transcriptasa inversa, que está formada por dos enzimas que actúan secuencialmente: ADN polimerasa y ribonucleasa. La transcriptasa inversa convierte el ARN viral en una copia de ADN proviral que se integra en el ADN de la célula huésped. Estos provirus integrados se duplican con los genes celulares normales durante cada división celular; de modo que toda la progenie de la célula originalmente infectada contendrá el ADN retroviral. Adicionalmente, la célula infectada puede producir múltiples copias del virus infeccioso, que a su vez pueden infectar a otras células (2,3).

### Papel del linfocito CD4+ en la respuesta inmune



**Figura 1** – (Tomada de 2).

Las células infectadas por el VIH pueden ser destruidas, alteradas funcionalmente o constituir reservorios del virus. Los linfocitos T4 (o linfocitos con receptores CD4, o linfocitos CD4+) desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmune, y dado que son las células más afectadas, el proceso afecta tanto a la inmunidad celular como a la humoral (ver figura 1) (2).

La respuesta inmune del huésped al VIH es insuficiente, por lo que los anticuerpos neutralizantes tienden a disminuir con el tiempo y son menos eficaces. Debido a este

proceso, entre otros factores, finalmente el virus escapa a la respuesta inmunológica del huésped, quizás debido a su gran variabilidad antigénica (2).

### **III. MANIFESTACIONES CLINICAS.**

En el curso de la enfermedad se distinguen varias fases, que se han clasificado de diversas maneras. La última clasificación (de 1993) de los “Centers for Disease Control” o CDC de EEUU, otorga categorías a los pacientes infectados con VIH según el nivel de células CD4 y la condición clínica, con el objetivo de disponer de un sistema de clasificación con un mayor valor pronóstico (ver tabla 1) (1,5,6):

- *Infección aguda inicial:* se asocia a la seroconversión, presentándose hasta en el 80% de los pacientes con manifestaciones que duran entre 10 y 14 días. El curso clínico de la primoinfección es muy variable, pero en muchos casos recuerda a una mononucleosis infecciosa; si bien, a diferencia de ésta, la infección por VIH cursa con diarrea, ausencia de tonsilitis, cefalea frecuentemente acompañada de movimientos oculares dolorosos, y rash macular simétrico. Es usual la linfopenia transitoria de CD4, y la inversión del índice CD4/CD8.
- *Fase de latencia clínica.* Este periodo asintomático puede durar entre 4 y 12 años; pero también puede observarse una rápida progresión de la enfermedad sin periodo asintomático. Durante esta fase, la enfermedad está activa en el tejido linfático, pero la carga viral es generalmente baja (ver apartado de Adultos en la sección de Diagnóstico). También puede observarse linfadenopatía generalizada persistente (LGP).
- *Inmunodeficiencia avanzada o fase sintomática,* que puede prolongarse durante varios años. La progresiva disminución de linfocitos CD4 se asocia a una elevada probabilidad de que aparezcan complicaciones clínicas, siendo el SIDA el estadio final. La relación de aquellas situaciones clínicas que se consideran indicaciones definitivas de SIDA, es periódicamente revisada por los CDC (ver tabla 2).

Clasificación de pacientes infectados con VIH (CDC, 1993).				
Categorías CD4		Categorías Clínicas		
Nº CD4	Porcentaje CD4	Infección VIH asintomática o aguda o LPG*	Infección sintomática, No A o C	Condiciones indicativas de SIDA
> 499	> 29	A1	B1	C1
200-499	14-28	A2	B2	C2
< 200	< 14	A3	B3	C3
(*) LGP: linfadenopatía generalizada persistente.				
Tabla 1 – (Tomado de 5)				
Situaciones clínicas que definen el SIDA (CDC, 1993).				
(*)Número de linfocitos CD4 < 200 células/mm <sup>3</sup> . Candidiasis de bronquios, tráquea, pulmón, o esofágica. Cáncer cervical invasivo. Coccidiomicosis, diseminada o extrapulmonar. Criptococosis extrapulmonar. Criptosporidiosis intestinal crónica (duración > 1 mes). Citomegalovirus, enfermedad (excepto afectación del bazo, hígado o ganglios linfáticos). Citomegalovirus, retinitis: con pérdida de visión. Encefalopatía por VIH. Herpes simple: úlceras crónicas (duración > 1 mes), bronquitis, pneumonitis, o esofagitis. Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar. Isosporiasis intestinal crónica (duración > 1 mes). Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Linfomas no-Hodgkin (cerebral primario, de Burkitt, inmunoblástico; o términos equivalentes). <i>Mycobacterium avium</i> complex o <i>Mycobacterium kansasii</i> , diseminado o extrapulmonar. Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> . Neumonía recurrente. Sarcoma de Kaposi. Septicemia recurrente por <i>Salmonella</i> . Toxoplasmosis cerebral. Tuberculosis, diseminada o extrapulmonar. Tuberculosis pulmonar. Síndrome consuntivo por VIH o (“wasting syndrom”).				
(*) : sólo es criterio de SIDA en EEUU, no en Europa.				
Tabla 2 – (Tomado y modificado de 1).				

Este sistema de clasificación no es aplicable a los niños infectados por transmisión vertical. El diagnóstico en niños muy pequeños resulta difícil, debido a la presencia de anticuerpos IgG pasivos de origen materno, y a que las manifestaciones clínicas de la

infección VIH pediátrica pueden diferir de las observadas en adultos, por lo que se creó una clasificación diferente (ver tabla 3), que se aplica a niños de hasta 12 años de edad (5).

<b>Fases de la exposición e infección VIH pediátrica (CDC, 1987).</b>	
<b>Categoría</b>	<b>Definición</b>
P-0	Estado indeterminado de infección. IgG anti-VIH seropositiva y < 15 meses de edad.
P-1	Infección confirmada, asintomática. IgG anti-VIH seropositiva y > 15 meses de edad; o antígeno VIH positivo, cultivo viral positivo, o reacción en cadena de la polimerasa positiva y < 15 meses de edad.
P-2	Enfermedad por VIH sintomática.

Tabla 3 –(Tomado de 5).

#### **IV. DIAGNOSTICO.**

##### **IV.1 Adultos.**

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH comprende una *prueba de cribado positivo* (técnicas de enzimoimmunoanálisis, generalmente), y la posterior *prueba de confirmación serológica*, mediante las técnicas oportunas (western-blot, inmunofluorescencia indirecta, radioinmunoprecipitación). Una vez diagnosticada la infección por VIH se deben realizar de manera sistemática una serie de *pruebas complementarias*: (7)

- hemograma
- bioquímica elemental con perfil hepático,
- orina elemental,
- radiografía del tórax,
- prueba de Mantoux (y otras pruebas cutáneas de hipersensibilidad, si la prueba de la tuberculina fuese negativa),
- serología de los virus de la hepatitis B (Ag HBs, Ac HBc) y hepatitis C Ac VHC),
- toxoplasmosis (IgG), y
- sífilis (VDRL o RPR)

En la práctica clínica se dispone de los denominados *marcadores biológicos de progresión de la enfermedad* (inmunológicos y virológicos), que aportan información sobre el pronóstico (estadío de la enfermedad), determinan el inicio del tratamiento antirretroviral adecuado, sirven para monitorizar su eficacia, e indican el comienzo de la profilaxis de infecciones oportunistas. Entre los marcadores inmunológicos, el **recuento de linfocitos CD4** es el método más empleado; ya que constituye una medida directa del estado inmunitario del paciente, que debe realizarse en todos los pacientes con infección por VIH diagnosticada, y repetirse periódicamente (a intervalos no superiores a los 6 meses) a criterio del facultativo. La principal limitación de este método diagnóstico se debe a la considerable variabilidad fisiológica y técnica, por ello los cambios han de interpretarse

con precaución, por lo que se aconseja repetir la determinación del número de linfocitos CD4+ como mínimo una vez antes de introducir algún cambio en la terapéutica; sin olvidar que el descenso de linfocitos CD4+ es también reflejo de la replicación del VIH. Aunque existen otros marcadores de tipo inmunológico fáciles de analizar ( $\beta_2$ -microglobulina, neopterina y caquectina o TNF- $\alpha$ ), tienen el inconveniente de que son métodos indirectos y están sujetos a múltiples influencias fisiológicas (6-8).

También se dispone de numerosos métodos virológicos directos (antigenemia p24, fenotipo viral, cuantificación del cultivo vírico), aunque muchos de ellos necesitan realizarse en laboratorios especializados, sus resultados tardan en obtenerse y resultan poco reproducibles. Desde 1995 se conoce que el VIH se replica extraordinariamente durante todas las etapas de la infección, incluso durante la fase de latencia asintomática, por lo que ha cobrado especial importancia el marcador virológico denominado **carga vírica o viral** (6,7). Esta técnica de cuantificación del ARN vírico en plasma o suero, sirve ahora de referencia para evaluar la potencia de los nuevos fármacos antirretrovirales, en función de la reducción de viremia alcanzada (6). Además permite evaluar la respuesta del paciente tras el inicio de la terapia antirretroviral, de modo que ésta se considera eficaz cuando se observa una disminución plasmática de los niveles de ARN del VIH de al menos 0,5 log<sub>10</sub> copias/ml, que se mantenga al menos durante 6 meses (9). Si bien el recuento de CD4+, sin tener en cuenta otros marcadores, ofrece un valor pronóstico de la progresión de la enfermedad; la carga viral es considerada un predictor mejor de la evolución de la infección, ya que su determinación aislada, en los primeros meses después de la seroconversión, predice la tasa de progresión a SIDA con gran fiabilidad, independientemente del recuento de linfocitos CD4+; así, niveles de viremia superiores a las 30.000 copias de ARN/ml suponen un riesgo elevado de progresión a SIDA a corto plazo, independientemente de la cifra de linfocitos CD4+ (6,7,10).

Actualmente existen tres tipos de pruebas, todas ellas disponibles en nuestro país, para cuantificar la carga viral (11,12):

- Prueba de la reacción en cadena de la polimerasa de la retrotranscriptasa viral (RT-PCR), comercializada por Laboratories Roche Diagnostics como Amplicor HIV-1 Monitor®.
- Prueba del NASBA (*nucleic acid sequence-based amplification*), comercializada por laboratorios Organon Teknika con la denominación de Nasba HIV-1 RNA QT®.
- Prueba del ADN ramificado (*branched DNA*, b-ADN), comercializada por laboratorios Chiron Diagnostics como Quantiplex HIV RNA v.2®.

Mientras que las dos primeras (RT-PCR y NASBA) están basadas en la amplificación y detección del ARN del VIH-1 de la muestra problema,; en la prueba del b-ADN el material de partida no es el ARN plasmático total sino los viriones, de donde se extrae el ARN vírico, por ello esta prueba se basa en la amplificación de una señal que se liga al ARN vírico (12). Hay que tener en cuenta que las cifras de carga viral obtenidas por distintos métodos no son idénticas; y así, las alcanzadas con el producto RT-PCR son aproximadamente el 50% más elevadas (o incluso el 100%) que las obtenidas con b-ADN (11).

En términos generales, se cita que existen tres variables interrelacionadas que resumen la historia natural de la infección por VIH: la cifra de **linfocitos CD4+**, que es inversamente proporcional a la **viremia plasmática** y a la **duración de la infección** (6). Sin embargo no siempre la carga viral se correlaciona con la cifra de linfocitos CD4+; ya que, cuando una persona se infecta con el VIH, la carga viral sufre una elevación inicial considerable, y después alcanza una meseta que se relaciona con la progresión a SIDA y muerte, más que con el recuento de linfocitos CD4+. La carga viral no sustituye a la determinación de linfocitos CD4+, sino que la complementa; ya que la cifra de CD4+ es útil para conocer la historia natural de la enfermedad y decidir la instauración de la prevención de infecciones oportunistas, mientras que la carga viral predice mejor la eficacia clínica de la terapia antirretroviral (13).

#### IV.2 Niños.

En niños mayores de 18 meses de edad el diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH se realiza, al igual que en adultos, mediante la *detección de anticuerpos específicos IgG* en suero o plasma. Sin embargo, en menores de 18 meses de edad este método no es útil; por lo que hay que recurrir a otras pruebas serológicas como la detección de IgA o de IgM, anticuerpos que al no atravesar la barrera placentaria, nos indican la respuesta inmune específica del niño frente a una infección congénita. A diferencia de la *detección de IgM específica*, de utilidad diagnóstica discutible, la *detección de IgA específica* es de gran utilidad, ya que su positividad es sinónimo de infección infantil, pero sólo es aplicable a partir de los 3 meses de vida (14).

Adicionalmente existen métodos virológicos, con menos limitaciones que los serológicos. Así, la *detección de antigenemia p24*, posee una especificidad del 100%, pero sólo es sensible a partir del primer mes de vida. La *reacción en cadena de la polimerasa (PCR)* ofrece una excelente sensibilidad desde el primer mes de vida del niño; sin embargo puede ofrecer resultados falsamente positivos. El *aislamiento viral* es una prueba complementaria respecto a la PCR, ya que aunque ofrece menor sensibilidad que ésta, presenta una especificidad muy elevada; por ello con su utilización conjunta es posible obtener un diagnóstico de transmisión vertical desde el primer mes de vida del niño (14).

Según el Consejo Asesor Clínico de SIDA en España, el diagnóstico de infección por VIH de transmisión vertical debe realizarse mediante un mínimo de dos métodos virológicos, y al menos con dos muestras separadas más de un mes; la 2ª de ellas en el 6º mes de vida. En casos de métodos virológicos negativos, habrá que confirmar la desaparición de la IgG a los 18-24 meses (14).

### V. ANTIRRETROVIRALES.

Los fármacos antirretrovirales no son curativos, al no erradicar la infección, pero pueden disminuir la carga viral y retrasar la depresión inmunológica, para convertir la infección por VIH en una enfermedad crónica controlada, para lo cual el tratamiento debería ser potente e iniciarse de forma precoz (11,15-17). Básicamente pueden diferenciarse dos grupos de medicamentos antirretrovirales, según su mecanismo de acción sobre el ciclo evolutivo del VIH: inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa (ver tabla 4).

#### V.1. Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (ITI) .

La transcriptasa inversa (TI), o retrotranscriptasa, es un enzima exclusivo de los retrovirus, por lo que su inhibición afectaría solamente al ciclo evolutivo del VIH, y no al de la célula huésped. Aunque de comprobada eficacia clínica –viroológica e inmunológica-, sólo pueden inhibir la replicación viral en células no infectadas previamente, no siendo eficaces en células infectadas de forma crónica. Actualmente existen dos clases de ITI: análogos de los nucleósidos (ITIN) y los no-nucleosídicos (ITINN).

#### V.1.1. ITI Análogos de los Nucleósidos (ITIN).

Los inhibidores dideoxynucleosídicos, son promedicamentos ya que precisan ser trifosforilados para competir intracelularmente con los nucleósidos naturales, que constituyen el sustrato de la TI para la formación de ADN, por lo que también se les denomina ITI competitivos. Por su ausencia de –OH en posición 3' impiden la incorporación de nuevos nucleósidos, bloqueando la formación de la cadena de ADN viral, de ambos subtipos virales (VIH-1 y VIH-2). Las diferencias en cuanto a metabolismo intracelular y afinidad por las polimerasas celulares, parece jugar un importante papel en cuanto a las diferentes toxicidades clínicas de los diversos agentes. Todos los medicamentos de este grupo inhiben la replicación viral sólo de forma parcial, aunque la zidovudina y estavudina son más activas sobre células CD4 en replicación; y la didanosina, zalcitabina y lamivudina son más activas sobre los linfocitos CD4 en reposo, lo cual puede tener implicaciones muy importantes cuando se administran asociados (5,15,18). En general, con todos pueden manifestarse efectos adversos potencialmente graves que, junto a la aparición de resistencias, pueden limitar su utilización a largo plazo (5,15).

- **Zidovudina** (ZDV, azidotimidina, AZT, compuesto S, **Retrovir**®).

La zidovudina (ZDV) fue el primer antirretroviral comercializado y ha sido extensamente utilizado en la práctica clínica. Actualmente sigue formando parte de la mayoría de los regímenes iniciales de tratamiento de la enfermedad por VIH. En España, al igual que en el resto de los países de la Unión Europea, se indicó en un principio y textualmente en: *“adultos con SIDA o complejo relacionado con el SIDA, sintomáticos con CD4 < 500/ml y asintomáticos con indicadores de progresión con CD4 entre 200-500/ml, o recuentos repetidos de CD4 < 200/ml. Igualmente está indicada para el tratamiento de niños mayores de 3 meses, con infección por VIH sintomáticos o asintomáticos con marcadores de inmunosupresión”* (19). Como monoterapia, se utiliza durante el embarazo, parto y en el neonato, para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH (19-21).

<b>Medicamentos Antirretrovirales.</b>		
<b>INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (ITI)</b>		<b>INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)</b>
<b>Análogos Nucleosídicos (ITIN)</b>	<b>No Nucleosídicos (ITINN)</b>	
Zidovudina Didanosina Zalcitabina Estavudina Lamivudina	Nevirapina(*) Delavirdina (#)	Saquinavir Ritonavir Indinavir Nelfinavir (*)
(*) : de próxima comercialización en España		(#) : no comercializado en España
Tabla 4		

Además de reducir la cantidad de VIH en células mononucleares en sangre periférica, también parece mejorar la función inmune del paciente, retrasando la progresión de la enfermedad, y alargando la vida. Es el fármaco más consolidado en la prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas del VIH (demencia, paraplejia, neuropatía, etc.) (5,20,21).

Debido a que su empleo como monoterapia conduce a la aparición relativamente rápida (6-18 meses) de resistencias, especialmente en pacientes con cifras bajas de linfocitos CD4, actualmente el tratamiento de elección consiste en combinar la ZDV con 1 ó 2 de los siguientes antivirales: zalcitabina, didanosina, lamivudina, estavudina, ritonavir, indinavir o saquinavir. Se ha observado que la asociación de ZDV + lamivudina parece reducir la carga viral de forma más pronunciada que cuando se asocia ZDV a didanosina o a zalcitabina (20); pero la aparición de resistencias también puede ser más rápida cuando se asocia a lamivudina que asociada a didanosina o zalcitabina (11).

La ZDV es bien absorbida tras su administración oral, posee una biodisponibilidad del 60-70%, y se metaboliza en un 75% por glucuronización hepática. Atraviesa la barrera hematoencefálica en un 50-70% con respecto a los niveles plasmáticos. La semivida plasmática de eliminación es de 1 h, pero la vida media intracelular del metabolito trifosforilado es de 3-4 h, por lo que suele recomendarse su administración 2-3 veces al día (5,15,20,21) (ver tabla 5).

Los efectos adversos más frecuentes y graves, debidos a la depresión de la médula ósea, son la anemia y la granulocitopenia; observándose también cefalea, confusión, ansiedad, náuseas, diarrea, erupción cutánea, prurito, y miopatía a largo plazo (5,20) (ver tabla 6).

- **Didanosina** (ddI, dideoxiinosina, **Videx®**)

La didanosina o ddI se autorizó inicialmente en España para “*el tratamiento de adultos y niños mayores de 6 meses con intolerancia a la zidovudina, y para pacientes en tratamiento con zidovudina y que hayan sufrido un deterioro clínico y/o inmunológico*”. Actúa sobre cepas resistentes a la zidovudina (1,20,21); pero, a diferencia de ésta, la didanosina no parece poseer efectos preventivos sobre los cuadros de demencia asociados al SIDA (ver tabla 6) (19,20).

Como monoterapia inicial de la infección por VIH, los estudios iniciales mostraron que parecía ser menos eficaz que la zidovudina (aunque posteriormente se descartó esta idea), por lo que comenzó a administrarse junto a esta última, especialmente en pacientes con infección sintomática o con bajos recuentos de linfocitos CD4+. También presenta efectos sinérgicos con estavudina (20,21). No debe asociarse con indinavir, ya que la didanosina interfiere la absorción del indinavir; por lo que en los casos en que sea necesario utilizar ambos fármacos habrá de espaciarse 1 h la administración (1).

Posee una biodisponibilidad variable, ya que es rápidamente inactivada en medio ácido, por lo que debe administrarse con el estómago vacío, masticando los comprimidos repetidamente, y con suficiente cantidad de antiácido (2 comprimidos) para maximizar su biodisponibilidad. Una vez absorbida, se distribuye totalmente en los fluidos corporales, siendo su semivida de eliminación plasmática de unas 1,5 h; aunque la vida media intracelular del metabolito trifosforilado es de 8-24 h, lo cual justifica que se administre 2 veces/día; aunque según nuestros consultores actualmente se está comprobando su eficacia con una única dosis diaria. Se elimina parcialmente (36%) por vía renal (1,5,20,21). La didanosina atraviesa la barrera placentaria, aunque en menor proporción que la zidovudina. Aunque no se ha establecido su dosis óptima, la dosis máxima tolerada se ha establecido, mediante diversos ensayos clínicos, en 12 mg/kg/12 h ó 24 mg/kg/día (20) (ver tabla 5).

Presenta un perfil toxicológico totalmente diferente al de la zidovudina, siendo sus efectos adversos más limitantes y frecuentes; así, la pancreatitis y la neuropatía periférica requieren una estrecha vigilancia. También son frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales (diarrea o estreñimiento, náuseas y vómitos, dolor abdominal), además de: hiperuricemia, hepatitis, convulsiones, etc. (1,5,15,20,21).

La didanosina no tiene resistencia cruzada con la zidovudina, pero sí con los otros ITIN (lamivudina, zalcitabina y estavudina) (1,20).

- **Zalcitabina** (ddC, 2'3' dideoxicitidina, **Hivid®**).

La zalcitabina o ddC posee una actividad antiviral muy similar a la didanosina, siendo también activa frente a cepas de VIH resistentes a la zidovudina. Presenta resistencia cruzada con la didanosina, aunque al parecer las resistencias a la zalcitabina se desarrollan más lentamente que con zidovudina o didanosina (21).

La zalcitabina posee una biodisponibilidad oral del 80%. Los alimentos reducen su absorción y sus niveles plasmáticos máximos en un 40%. La semivida plasmática es de 1-2 h, pero la vida media intracelular del derivado trifosforilado es de 2,6 h. Se elimina principalmente inalterada en orina (75%), por lo que habrá que disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal

(5,20). Al igual que la didanosina, la zalcitabina no atraviesa la barrera hematoencefálica en proporciones tan significativas como la zidovudina (ver tabla 6) (20).

Las indicaciones con las que se autorizó la zalcitabina expresaban textualmente: “*como monoterapia en pacientes adultos con infección por VIH avanzada intolerantes a la zidovudina, o en los que fracasó el tratamiento con zidovudina*”. Para pacientes que toleraban la zidovudina en los estadios iniciales de la enfermedad, seguía siendo el tratamiento de elección, ya que protege en mayor grado de las infecciones oportunistas y prolonga durante más tiempo la vida de los pacientes, que la zalcitabina (1,19,20). Posteriormente, la asociación de zalcitabina + zidovudina ha estado indicada en pacientes con infección avanzada por VIH ( $\leq 300$  linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>) (1,5,20,21); y en pacientes previamente expuestos a zidovudina, si el recuento de linfocitos CD4+ ofrece unos valores entre 300 y 150/mm<sup>3</sup> (20). Actualmente estas pautas requieren de la introducción de otro antirretroviral, como se explicará más adelante.

La reacción adversa más limitante asociada a la zalcitabina es la neuropatía periférica, muy dolorosa, se manifiesta con más frecuencia que con didanosina, y es dosis limitante; pero que puede ser reversible si se detecta al inicio, ya que en caso contrario pueden mantenerse efectos residuales a largo plazo si no se interrumpe la medicación (5,20). Existen numerosos estudios sobre regímenes de dosificación alternando zalcitabina y zidovudina, con objeto de reducir la aparición toxicidades graves (neuropatía periférica y depresión de médula ósea, respectivamente), y minimizar la aparición de resistencias (20). Otros efectos adversos asociados al uso de zalcitabina son: erupciones cutáneas, fiebre, estomatitis aftosa, artralgias y diarrea (20,21). Al igual que la didanosina, la zalcitabina está prácticamente exenta de efectos adversos hematológicos (5,21).

<b>Dosis orales recomendadas para el tratamiento de la infección por VIH en adultos y niños.</b>		
<b>MEDICAMENTOS</b>	<b>Adultos</b>	<b>Niños</b>
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa:</i>		
<b>Zidovudina</b>	200 mg, 3 veces/d; ó 300 mg, 2 veces/d.	3 meses-12 años: 90-180 mg/m <sup>2</sup> /6 h.
<b>Didanosina</b>	≥ 60 kg: 200 mg/12 h. < 60 kg: 125 mg/12 h.	* Hasta 0,4 m <sup>2</sup> de S.C.: 31 mg/8-12 h. * 0,5-0,7 m <sup>2</sup> de S.C.: 62 mg/8-12 h. * 0,8-1 m <sup>2</sup> de S.C.: 94 mg/8-12 h. * 1,1-1,4 m <sup>2</sup> de S.C.: 125 mg/8-12 h.
<b>Zalcitabina</b>	0,75 mg/8 h.	No establecida.
<b>Estavudina</b>	≥ 60 kg: 40 mg/12 h. < 60 kg: 30 mg/12 h.	1 mg/kg, 2 veces/d.
<b>Lamivudina</b>	≥ 50 kg: 150 mg, 2 veces/d. < 50 kg: 2 mg/kg, 2 veces/d. (reducir dosis en insuficiencia renal)	3 meses-12 años: 4 mg/kg (hasta 150 mg), 2 veces/d.

<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa:</i>		
<b>Nevirapina</b>	200 mg/d durante 14 d; seguidos de 200 mg, 2 veces/d.	No establecida.
<b>Delavirdina</b>	400 mg, 3 veces/d.	No establecida.
<i>Inhibidores de la proteasa:</i>		
<b>Saquinavir</b>	600 mg/8 h (con alimentos); ó 600 mg, 2 veces/d, asociado a ritonavir.	No establecida.
<b>Ritonavir</b>	600 mg, 2 veces/d (con alimentos), ó 400 mg, 2 veces/d, asociado a saquinavir.	250 mg/m <sup>2</sup> , 2 veces/d; incrementando a razón de 50 mg/m <sup>2</sup> , 2 veces/d, a intervalos de 2-3 d según sea tolerado, hasta 400 mg/m <sup>2</sup> , 2 veces/d. No exceder de 600 mg, 2 veces/d.
<b>Indinavir</b>	800 mg/8 h (con estómago vacío)	No establecida.
<b>Nelfinavir</b>	500-1000 mg, 3 veces/d	3-12 años: 20-30 mg/kg, 3 veces/d.
d: día. h: hora. S.C.: superficie corporal		
Tabla 5 – (Tomada y modificada de 1,33,34).		

<b>Comparación de algunas características de los Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ITIN)</b>					
<b>Característica</b>	<b>Lamivudina</b>	<b>Estavudina</b>	<b>Zalcitabina</b>	<b>Didanosina</b>	<b>Zidovudina</b>
Desarrollo de resistencias	Rápido	bajo	bajo/moderado	bajo/moderado	bajo/moderado
Concentraciones plasmáticas en LCR (a)	0,06	0,2	0,2	0,2	0,4
Eficacia como: * Monoterapia * Asociado	NO SI	SI SI	NO SI	SI SI	SI SI
Efectos Adversos dosis-limitantes (b): • Neuropatía periférica (c) • Mielosupresión (d) • Pancreatitis (e)	! ? [!! niños] ! ? ! ? [!! niños]	!!! ! !!	!!! ! !!	!! ! !!!	! !!! !
Administrar con el estómago vacío	√	No es necesario	√√	√√√	√

Reducción de dosis en: • Insuficiencia renal (C <sub>cr</sub> ) • Enfermedad hepática	<50 ml/min NO	<50 ml/min NO	<40 ml/min Precaución	<50 ml/min SI	Terminal Precaución
Uso en embarazo (categoría FDA)	Contraindicado en 1 <sup>er</sup> trimestre (C)	Contraindicado en 1 <sup>er</sup> trimestre (C)	(C)	(B)	(C)
Fecha aprobación EEUU/España	1995/1996	1994/1996	1992/1994	1991/1993	1987/1987
<p>(a): Un valor bajo representa escasa penetración en LCR.  (b): La frecuencia es comparativa entre los distintos inhibidores nucleosídicos, ya que todos estos efectos adversos son infrecuentes.  (c): El grado 1-2 requiere interrumpir el tratamiento y reducir la dosis después de que desaparezca el efecto. El grado 3-4 requiere cese permanente del tratamiento.  (d): Puede requerir disminución de la dosis o interrupción del tratamiento. La administración de trasfusiones y/o CSFs puede permitir continuar el tratamiento.  (e): El tratamiento debería ser inmediatamente interrumpido si se sospecha que existe pancreatitis. La reinstauración de la terapia puede ser posible o no.  Abreviaturas y símbolos: C<sub>cr</sub> = aclaramiento de creatinina; CSFs = factores estimuladores de colonias; LCR = líquido cefaloraquídeo; ! = el efecto ha sido notificado; !! = el efecto ocurre; !!! = efecto dosis-limitante comparativamente más frecuente; √ = los alimentos pueden retrasar la absorción; √√ = los alimentos pueden retrasar y disminuir la absorción, administrar 1 hora antes, ó 2 horas después, de los alimentos; √√√ = absorción muy reducida. ? = requiere clarificación.</p>					
Tabla 6 – (Tomado y modificado de 1,18,20).					

- **Estavudina** (d4T, 2'3'didehidro-3'-dideoximidina, *Zerit*®)

La estavudina tiene una estructura y una capacidad inhibidora similar a la zidovudina, incluso frente a cepas resistentes a ésta. Las cepas que desarrollan resistencia a la estavudina, presentan resistencia cruzada con didanosina y zalcitabina, pero no con zidovudina y lamivudina (15). Al igual que otros ITIN, no posee resistencias cruzadas con antirretrovirales que actúan sobre otras enzimas virales como son los ITINN (p. ej., nevirapina) e IP (p. ej., ritonavir) (1,15,18,20).

Los estudios comparativos realizados con estavudina frente a zidovudina, preferentemente en adultos previamente tratados con zidovudina sola, mostraron la eficacia de la estavudina, por lo que se autorizó su comercialización con la indicación de “*tratamiento de los pacientes infectados por el VIH en los que la zidovudina no es apropiada o ha dejado de serlo*” (1,18,19,20).

Debido a sus efectos sinérgicos con didanosina y lamivudina, la utilización combinada de estavudina con estos antirretrovirales ha sido clínicamente validada en la práctica clínica. Sin embargo, se ha detectado cierto antagonismo con zidovudina in vitro, y aunque este hecho aún no está bien establecido, se desaconseja asociar estavudina y zidovudina (1,13,15,18,20).

La estavudina se absorbe bien tras su administración oral, y presenta una biodisponibilidad total del 80-90%. La semivida plasmática es de 1-1,6 h, siendo la vida media intracelular del compuesto trifosforilado de 3h. Un 30-60% de la dosis se elimina en orina de forma inalterada; aunque por el momento se desconoce como se metaboliza (5,20).

En líneas generales es un fármaco bien tolerado aunque, al igual que la zalcitabina, su efecto adverso más característico es el desarrollo de neuropatía periférica, describiéndose también elevaciones significativas de las transaminasas séricas, que pueden invalidar el tratamiento. También se han observado con frecuencia: cefalea, diarrea, fiebre, erupciones, náuseas, vómitos, y un bajo riesgo de pancreatitis; no obstante, son necesarios estudios que mejoren el conocimiento sobre su toxicidad a largo plazo (18,20) (ver tabla 6).

- **Lamivudina** (3TC, (-) 2'3' dideoxi-3'-tiacitidina, *Epivir*®)

Es el enantiómero negativo de la dideoxitiacitidina, análogo estructural de la zalcitabina. A diferencia de los demás ITI, la lamivudina por ser una forma (-) no es utilizada por la ADN-polimerasa humana, y sí por la TI del VIH (15,20).

Diversos estudios *in vitro* han mostrado que la lamivudina posee efectos antivirales sinérgicos con la mayoría de los ITIN (zidovudina, didanosina y estavudina), con nevirapina, y con todos los IP disponibles actualmente (22).

Cuando se utiliza como monoterapia aparecen resistencias muy rápidamente, por lo que está indicada sólo para utilizarla asociada a otros antirretrovirales (15,18-20). Puede aparecer resistencia cruzada entre lamivudina y didanosina o lamivudina y zalcitabina; y por el momento, no parece habitual la resistencia cruzada entre lamivudina y estavudina o lamivudina y zidovudina (20); razón por la cual estas dos últimas asociaciones son las consideradas como válidas en la práctica clínica (23). La asociación más ampliamente estudiada ha sido zidovudina+lamivudina, tanto en adultos como en niños mayores de 12 años con recuentos de CD4 inferiores a  $500/\text{mm}^3$ , observándose que dicha asociación es más eficaz que zidovudina+zalcitabina en pacientes tratados previamente con zidovudina sola durante 6 meses o más (15,18,19,20,22). También se ha estudiado la lamivudina asociada a IP con muy buenos resultados (22).

Es bien absorbida en el tracto gastrointestinal, estimándose una biodisponibilidad del 80%. Su vida media plasmática oscila entre 5 y 7 h, eliminándose el 70% de la dosis oral de forma inalterada en la orina (20).

Los efectos adversos más frecuentemente observados con lamivudina son: diarrea, otros trastornos gastrointestinales, cefalea, fatiga, insomnio, artralgias, mialgias, aumento de las enzimas hepáticas, siendo la aparición de neutropenia prácticamente anecdótica; por lo que se considera el ITI mejor tolerado, si bien como siempre se ha utilizado asociado ha sido difícil desglosar su perfil de toxicidad (20). Aunque, en los adultos, muy raramente se ha notificado algún caso de neuropatía periférica; por el contrario se han observado casos de parestesia o neuropatía en un 13% de niños. Análogamente también se han detectado casos de pancreatitis con más frecuencia en niños que en adultos (18).

#### V.1.2. ITI No-Nucleósidos (ITINN).

Los inhibidores no nucleosídicos o no competitivos, inhiben muy específicamente la TI del VIH-1, pero no la del VIH-2 ni la de otros retrovirus. No requieren metabolismo intracelular y actúan uniéndose a sitios diferentes a los nucleósidos, lo cual induce un cambio conformacional que inactiva la TI viral. No necesitan los sistemas enzimáticos de

la célula, y poseen un buen perfil de seguridad; siendo su principal inconveniente la rápida aparición de resistencias (5,24).

- **Nevirapina** (BIRG-0587, *Viramune*®).

La nevirapina fue el primer ITINN disponible, y de próxima comercialización en nuestro país. Está indicado en pacientes con infección por VIH-1 y SIDA, asociado a ITIN, ya que induce resistencias muy rápidamente. Está considerado como una alternativa a los inhibidores de la proteasa (IP) (1,11,25). En cuanto a su uso combinado con IP, inicialmente en la ficha técnica de la FDA de EEUU se desaconsejaba su utilización combinada con los IP, debido a la ausencia de datos clínicos. Más recientemente, en la ficha técnica para su autorización en Francia, se afirma que la administración de nevirapina con ritonavir o indinavir no requiere modificaciones de dosificación, aunque haya una discreta reducción del área bajo la curva de los niveles plasmáticos de los IP. En el mismo documento se desaconseja su utilización con saquinavir, y se citan la ausencia de datos clínicos para su empleo combinado con nelfinavir (11).

Su principal inconveniente radica en la rápida aparición de resistencias (1-2 semanas, según ensayos clínicos realizados *in vitro*). En estudios *in vivo* se ha observado que -como monoterapia o combinada con un solo nucleósido- suelen manifestarse resistencias en menos de 12 semanas; sin embargo, la administración conjunta con 2 ITIN previene o retrasa la aparición de resistencia viral. Los mejores resultados se han obtenido con la asociación de nevirapina + zidovudina + didanosina, que ha mostrado mayor eficacia que la combinación de zidovudina + didanosina, mejorando a largo plazo los efectos inmunológicos (aumento de la cifra de CD4) y virológicos (disminución de antigenemia p24 y niveles de ARN viral casi indetectables), incluso sobre células mononucleares en sangre periférica; sin embargo no se observaron diferencias entre ambos regímenes en cuanto al riesgo de muerte o progresión de la enfermedad, quizás debido al escaso tiempo de seguimiento (24-26).

Tras su administración oral, con o sin alimentos, la nevirapina es rápidamente absorbida (biodisponibilidad del 95%). Se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (60%) alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 2 horas (tras la administración de dosis repetidas) o de 4 horas (tras administrar una sola dosis de 200 mg); manteniéndose elevados niveles en plasma durante 24 horas (vida media: 45 h). Se metaboliza en hígado, vía citocromo P450, y se elimina mayoritariamente en orina (81%) en forma de metabolitos (1,5,20). Atraviesa la placenta, se distribuye en leche materna y atraviesa la barrera hematoencefálica (concentraciones del 45% de los niveles plasmáticos). Se desaconseja administrarla con rifabutina y rifampicina (1).

Se considera que es un fármaco bastante bien tolerado, aunque la aparición de erupción cutánea grave (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson) es un efecto adverso que puede limitar su utilización. Las erupciones cutáneas, que pueden persistir aunque suelen desaparecer al interrumpir el tratamiento, son más frecuentes cuando se emplea la triple terapia y cuando se administran dosis elevadas de nevirapina, por lo que se aconseja iniciar el tratamiento a dosis bajas (200 mg/día) e incrementarlas a 400 mg/día, al cabo de 2-4 semanas. También se han notificado otras reacciones adversas, como: fiebre, estomatitis ulcerativa, somnolencia, cefalea, náuseas, vómitos y diarrea. No posee efectos inmunosupresores; aunque se han detectado alteraciones de las enzimas hepáticas, la

aparición de hepatitis es infrecuente, si bien se aconseja realizar periódicamente pruebas de función hepática (1,20,25,26).

De momento no está establecido su papel en la terapéutica de la infección por VIH, pero parece que la nevirapina podría frenar la transmisión perinatal del VIH (categoría C de potencial teratogénico, según la FDA), y también podría ser útil como tratamiento pediátrico (11,25).

- **Delavirdina** (U-90152S, *Rescriptor*®).

Este antirretroviral no nucleosídico fue aprobado por la FDA durante 1997, como tratamiento

-asociado a otros antirretrovirales- destinado a pacientes con infección asintomática o con SIDA (1). A finales de 1997 aún no había sido presentado a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) para su eventual registro en los países de la Unión Europea, paso previo para su futura comercialización en nuestro país (11).

Este fármaco no debe utilizarse en monoterapia debido a la rápida aparición de resistencias (11), y aunque en un principio los datos disponibles parecían indicar que no poseía resistencia cruzada con la nevirapina (5), ahora se indica que las resistencias pueden ser cruzadas con otros ITINN (11). Aunque los datos sobre su eficacia clínica en adultos son limitados, se basan en su evaluación en distintas combinaciones con zidovudina y didanosina, en doble y triple terapia; poniéndose de manifiesto que origina una mejor respuesta virológica e inmunológica en pacientes con infección por VIH de menor gravedad, y en aquellos que no han estado intensamente tratados con anterioridad con antirretrovirales nucleosídicos (11,20). En algunos pacientes se ha observado que la disminución de la carga viral persiste durante más de un año, y en muchos de ellos el riesgo de progresión de la enfermedad se redujo en un 50%; si bien estos hallazgos requieren confirmación con estudios posteriores (20).

Los datos de la eficacia de la delavirdina en combinación con IP son escasos, existiendo algunos resultados favorables comunicados a congresos –aún no publicados-, utilizados como terapia “de rescate” en casos con mala evolución. En cuanto a la seguridad de esta asociación se conoce que induce alteraciones en la farmacocinética de los IP, al menos del saquinavir y del indinavir, aumentando sus niveles plasmáticos (11).

Aún queda por determinar numerosos aspectos de su eficacia, como: eficacia comparativa frente a otros ITINN, eficacia clínica en pacientes con elevado nivel de resistencia a otros ITI (nucleosídicos y no-nucleosídicos), eficacia en asociaciones triples, etc (20). Por el momento, tampoco se ha evaluado su eficacia y seguridad en menores de 16 años, y estudios en animales han mostrado que puede causar efectos adversos sobre el feto (1).

La delavirdina muestra una farmacocinética no lineal, de manera que al ir incrementando la dosis se reduce el aclaramiento oral y se prolonga la vida media de eliminación. Se une a las proteínas plasmáticas en un alto porcentaje, atravesando la barrera hematoencefálica en mínimas cantidades. Se metaboliza hepáticamente vía citocromo P-450, pudiendo inhibir incluso su propio metabolismo, por lo que parece necesario reducir la dosis en pacientes con enfermedad hepática (ver tabla 5). La semivida de eliminación plasmática se estima en unas 7 horas (20). En terapias combinadas con didanosina deberá espaciarse 1 hora la coadministración de ambos medicamentos para no disminuir la eficacia. También se ha

observado que la coadministración con indinavir eleva las concentraciones plasmáticas de éste último, por lo que habría que disminuir la dosis del IP. Igualmente se desaconseja la administración conjunta con rifabutina y rifampicina (1).

Al igual que la nevirapina, la principal reacción adversa asociada a la delavirdina es la aparición de erupción cutánea, que tiende a desaparecer al cabo de 3-14 días, y que no requiere disminuir la dosis ni interrumpir el tratamiento (1,11,20). Son igualmente frecuentes: cefaleas, fatiga, náuseas, vómitos, y dolor abdominal; habiéndose descrito también alteraciones de la función hepática, proteinuria y mialgia (20).

## V.2. Inhibidores de la proteasa (IP).

Además de la TI, existen otras enzimas virales fundamentales para la replicación del VIH (como la proteasa) que actúan durante la fase final del ciclo evolutivo del virus, convirtiendo poliproteínas (procedentes de los genes virales *gag* y *gag-pol*) en proteínas estructurales del “core” viral (p17, p24, p9 y p7) y en enzimas esenciales del virus (transcriptasa inversa, integrasa y proteasa). Al inhibir este proceso se originan partículas víricas no infecciosas e inmaduras con el genoma viral mutado (1,5,27).

Los IP han constituido una gran novedad ya que actúan en una fase de postintegración del ciclo viral, limitando la producción de partículas infecciosas a partir de células infectadas por el VIH; o dicho de otro modo, además del bloquear la infección por VIH en células infectadas de forma aguda, a diferencia de los ITI, también lo hacen en las infectadas crónicamente. Los IP bloquean la replicación del VIH no sólo en linfocitos CD4, sino también en monocitos-macrófagos, de forma que actúan sobre los dos reservorios principales de la infección (27).

Adicionalmente, los IP poseían la ventaja potencial de su elevada especificidad, al ser capaces de inhibir la proteasa del VIH sin afectar a las proteasas humanas. Esta especificidad podría traducirse en una baja toxicidad, a diferencia de los ITIN que pueden interferir con enzimas celulares afectando a la síntesis de los ácidos nucleicos (27); sin embargo, según nuestros consultores, en la práctica clínica todos los antirretrovirales han demostrado ser moderadamente tóxicos, aunque con perfiles de toxicidad distintos.

Como contrapartida, los IP al ser moléculas peptídicas presentan una biodisponibilidad oral subóptima, y su fuerte unión a las proteínas plasmáticas puede influir negativamente en su eficacia (27,28). Por otro lado -utilizados como monoterapia- suelen inducir resistencias a partir de las 12 semanas de tratamiento, por lo que suelen asociarse a otros antirretrovirales con diferente mecanismo de acción (1,28). Adicionalmente, estos antirretrovirales pueden interactuar con numerosos medicamentos, al ser metabolizados en el hígado por el citocromo P450, concretamente por el isoenzima CYP3A4; así, la administración conjunta de IP con inductores enzimáticos (rifampicina, rifabutina, fenitoina, etc.) puede disminuir los niveles plasmáticos de los IP incluso hasta concentraciones subterapéuticas. Por otro lado, la administración de inhibidores enzimáticos (p. ej., ketoconazol) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los IP, aunque usualmente no se requiera modificar la dosis. De todos los IP, el ritonavir parece interactuar con mayor número de medicamentos, debido quizás a que es el único IP que actúa como inhibidor del CYP3A4 (28) (ver Anexo).

En pacientes en tratamiento con IP, se aconseja vigilar la función hepática (cada 1-3 meses); especialmente en aquellos tratados con saquinavir+ritonavir, por la posible aparición de hepatitis. Si los resultados de las pruebas hepáticas son tres veces superiores a lo normal, podría incluso plantearse la necesidad de interrumpir el tratamiento. También se recomienda vigilar los episodios de hemorragias espontáneas en pacientes hemofílicos con infección por VIH que reciben IP (1). Además, la FDA norteamericana ha obligado a que se incluya en el apartado de precauciones de todos los prospectos de IP, la posible aparición de diabetes mellitus e hiperglucemia por estos preparados, debido a las numerosas notificaciones recibidas al respecto (29).

- **Saquinavir** (RO 31-8959, *Invirase*®)

Este IP, autorizado en EEUU a finales de 1995 y disponible en España desde finales del 1996, está indicado asociado a ITIN (usualmente zidovudina o zalcitabina) para el tratamiento de la infección avanzada por VIH-1 y SIDA en adultos (1,19,20).

Mediante estudios *in vitro*, ha mostrado ser un inhibidor muy selectivo y potente de la proteasa del VIH, incluso en cepas resistentes a la zidovudina. Posee efectos sinérgicos con zidovudina, didanosina y zalcitabina. La aparición de resistencias limita su utilización como monoterapia, por lo que se emplea asociado a otros antirretrovirales con distinto mecanismo de acción, con los que es improbable que existan resistencias cruzadas, con lo cual además parece retrasarse la aparición de resistencias al saquinavir. Aunque las cepas resistentes a saquinavir pueden ser susceptibles a otros IP, se ha detectado en ocasiones cierto grado de resistencia cruzada con otros IP como el indinavir; y en menor grado con el ritonavir (20,30,31) (ver tabla 5).

Fundamentalmente se ha estudiado la asociación de saquinavir con zalcitabina o con zidovudina, en pacientes con infección por VIH moderada o grave; obteniéndose mejores resultados (disminución de la carga viral, elevación de la cifra de linfocitos CD4, etc.) que cuando se empleaban como monoterapia. También se ha estudiado la triple asociación de saquinavir+zidovudina+zalcitabina, en pacientes previamente tratados con zidovudina y con cifras de linfocitos CD4 entre 50 y 300/mm<sup>3</sup>, observándose mayor eficacia que con las asociaciones de zidovudina+zalcitabina o zidovudina+saquinavir (27,30,31).

El saquinavir es poco absorbido, presenta una biodisponibilidad del 4% que mejora en presencia de alimentos, por lo que se aconseja administrarlo dentro de las 2 h siguientes a una comida consistente. Se une en un 98% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza extensamente en el hígado (90%), vía citocromo P450, lo cual podría originar interacciones clínicamente significativas. Se elimina en un 88% en heces y sólo un 1% en orina, durante las 48 h siguientes a su administración oral (1,20,30,31). Atraviesa la barrera hematoencefálica en concentraciones mínimas, y no se han detectado efectos teratógenos en animales, por lo que la FDA le otorga categoría B para su uso en embarazo (1). Debido a su escasa absorción, se está evaluando la posible comercialización de una presentación en cápsulas de gelatina blanda con mayor biodisponibilidad, y además se propone un cambio en la dosis, ya que éstas contienen 1.200 mg que se administrarían 3 veces al día, en vez de la actual presentación de 600 mg/8 horas (11).

En líneas generales es bien tolerado, siendo los efectos adversos más frecuentes: malestar abdominal, diarrea y náuseas; con menor incidencia también pueden manifestarse: cefalea, parestesias y erupciones cutáneas (1,20,31).

- **Ritonavir** (ABT-538, *Norvir*®).

Disponible desde 1996 (en EEUU y en España) el ritonavir está indicado, según la Unión Europea, “asociado a análogos de los nucleósidos, para el tratamiento del SIDA o de la infección por VIH-1, progresiva o avanzada” (1,19,20). De potencia superior al saquinavir, y equiparable al indinavir, el ritonavir presenta un perfil de resistencias similar al indinavir, pero diferente del saquinavir; así las mutaciones que confieren resistencia al ritonavir también disminuyen la sensibilidad al indinavir (y viceversa) pero no al saquinavir, por ello se ha ensayado asociado a saquinavir, pero a dosis menores (32) (ver tabla 5).

El medicamento es bien absorbido, especialmente cuando se administra con alimentos. Se une en un 98% a las proteínas plasmáticas, alcanzando elevadas concentraciones plasmáticas máximas, al cabo de 4 h. Se distribuye ampliamente, atravesando la barrera hematoencefálica en muy escasa proporción. Se metaboliza en el hígado vía citocromo P450, dando lugar a varios metabolitos, uno de los cuales (M-2) posee actividad antiviral similar al ritonavir. El 86% se elimina en heces, y sólo un 11% en orina; estimándose que su vida media de eliminación es de 3-5 h (1,20,30). Aunque no existe experiencia clínica en mujeres embarazadas, la FDA le ha asignado categoría B de teratogenia potencial (1).

Considerado como el IP peor tolerado, origina reacciones adversas en la mayoría de los enfermos tratados, causando en un 8% la suspensión del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes son: astenia, trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor de estómago, anorexia, etc.), parestesias periorales y periféricas, y trastornos del gusto. También se han descrito elevaciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos, y transaminasas hepáticas (1,20,27,30). Adicionalmente, es el IP con mayor potencial de causar interacciones clínicamente significativas (28).

Al cabo de 4 semanas de tratamiento, el ritonavir disminuye significativamente la carga viral, y también aumenta la cifra de linfocitos CD4 (27,30,32); siendo esta disminución más potente y duradera que la observada con los ITI y el saquinavir, y similar a la alcanzada con zidovudina+lamivudina o con zidovudina+indinavir (27). Actúa sinérgicamente con la zidovudina, siendo el ritonavir (como monoterapia o asociado a zidovudina) más eficaz que la zidovudina sola (30,32).

Pero donde ha demostrado una gran eficacia, al igual que indinavir y nelfinavir, es en terapias triples (asociado a 2 ITIN) (11). Así, en un amplio ensayo controlado, en pacientes con infección por VIH avanzada (media inicial de CD4 de 18/mm<sup>3</sup>), la adición de ritonavir a la terapia existente (ITIN, diferentes de la lamivudina) redujo el riesgo de mortalidad en un 43% y de la progresión clínica de la enfermedad en un 56%, después de 6 meses de terapia (27,30,32).

Además, el estudio de dos tipos de terapia triple con ritonavir+zidovudina+lamivudina (en pacientes con infección avanzada) y con ritonavir+zidovudina+zalcitabina (en casos de infección aguda); redujeron la viremia hasta niveles indetectables en la mayoría de los pacientes (30,32).

También se ha estudiado –aunque de forma preliminar- la asociación de ritonavir+saquinavir en pacientes no tratados previamente con cifras de CD4 entre 100-500 células/mm<sup>3</sup>, observándose que esta terapia es bien tolerada, aumenta los niveles de CD4 y reduce el número de copias de ARN viral. Adicionalmente, según algunos estudios iniciales, parece que el ritonavir es bien tolerado y tiene actividad significativa anti-VIH en niños (32).

- **Indinavir** (MK-639, L-735,524, *Crixivan*®)

Este IP, comercializado casi simultáneamente que el ritonavir, está indicado en las mismas situaciones clínicas que éste: “*infección por VIH-1 progresiva o avanzada y SIDA, asociado a análogos de los nucleósidos*” (1,19). El indinavir induce resistencias lentamente, pero presenta resistencia cruzada con saquinavir y ritonavir (30).

Es rápidamente absorbido, aunque a diferencia del ritonavir, el indinavir debe administrarse con el estómago vacío, 1 h antes ó 2 h después de las comidas. Se une a las proteínas plasmáticas en un 60%, metabolizándose en el hígado -mediante el sistema enzimático del citocromo P450-, y se elimina mayoritariamente en heces (83%); estimándose su vida media de eliminación en 1,8 h (1). Atraviesa la barrera hematoencefálica de forma muy limitada (27); y para su uso en embarazo la FDA le ha otorgado categoría C (20).

Su principal efecto adverso es el desarrollo de nefrolitiasis ( $\geq 5\%$ ), que usualmente no se asocia a insuficiencia renal, y que suele resolverse con hidratación e interrumpiendo temporalmente el tratamiento. Con mayor frecuencia (10-15%) se ha observado hiperbilirubinemia, usualmente indirecta y transitoria (1,20,28,30). Otros efectos adversos descritos, son: erupción cutánea, astenia, cefalea, trastornos gastrointestinales, insomnio y alteraciones hematológicas (anemia, linfadenopatía y trastornos del bazo) (1,20).

Según los estudios realizados hasta la fecha, el indinavir –solo o asociado- ha demostrado tener un potente efecto antiviral frente al VIH, que suele persistir hasta 24 semanas (aunque la duración del efecto antiviral puede variar dependiendo de la población estudiada), reduciendo la carga viral plasmática hasta niveles casi indetectables e incrementando los niveles de linfocitos CD4 de 80 a 140 células/mm<sup>3</sup> (27,30).

Asociado a zidovudina, la respuesta virológica no parece ser mayor que la obtenida con indinavir solo, pero ésta es más sostenida. También se han ensayado las triples asociaciones de: zidovudina + indinavir + lamivudina o didanosina, obteniéndose respuestas virológicas más eficaces que con indinavir solo o con la asociación de análogos nucleosídicos (zidovudina+lamivudina o zidovudina+didanosina) (27,28,30). Cuando se asocie indinavir + didanosina, habrá de tenerse en cuenta que el indinavir disminuye el pH gástrico y puede interferir con la absorción de didanosina, por lo que se aconseja espaciar 1 h la administración de estos dos antirretrovirales (1,30).

- **Nelfinavir** (AG 1343, *Viracept*®)

Este último IP, disponible en EEUU desde 1997 y de próxima comercialización en España, es de potencia superior al saquinavir, y similar al ritonavir e indinavir, está indicado para el

tratamiento de la infección por VIH-1 en niños y adultos (1,11,20,26,33). En EEUU, está disponible desde su comercialización, para el tratamiento de niños de 2-13 años de edad y adultos con cifras de CD4  $\leq$  100 células/mm<sup>3</sup>; en pacientes intolerantes, o en los que no es eficaz el ritonavir o el indinavir (26).

El nelfinavir induce resistencias lentamente, observándose que las cepas resistentes a los IP más antiguos pueden tener resistencia cruzada con el nelfinavir; sin embargo, la mayoría de las cepas resistentes al nelfinavir siguen siendo susceptibles a los otros IP (20,26,34); si bien este aspecto no parece que comporte un beneficio virológico o clínico que suponga su uso como una opción clara de tratamiento de “rescate”, debido al reconocimiento de las resistencias compartidas de todos los IP, en mayor o menor grado (11,20,33).

Como monoterapia, en algunos pacientes se han alcanzado reducciones en la carga viral, hasta niveles indetectables (límite de detección: 500 copias/ml), después de 28 días de tratamiento. La asociación con estavudina demostró ser más eficaz -en cuanto a disminución de carga viral y aumento de células CD4- que la estavudina sola. La administración de una triple terapia (nelfinavir + zidovudina + lamivudina) ha mostrado ser más eficaz y sostenida que zidovudina + lamivudina, alcanzándose tasas de aviremia en numerosos pacientes (20,33,34). También la asociación de nelfinavir+didanosina+estavudina ha demostrado ser eficaz, detectándose supresión viral en 3 de los 8 pacientes tratados con este régimen durante 12 semanas (34). El nelfinavir ha demostrado su eficacia en niños mayores de 2 años, reduciendo significativamente la replicación viral y aumentando el recuento de linfocitos CD4; por lo que se considera útil para el tratamiento de niños con mala evolución, previamente tratados con ITI, en los que se pretende iniciar una nueva pauta con un IP (11).

Aunque la experiencia con nelfinavir es limitada, las comparaciones indirectas (en cuanto a eficacia y tolerancia) sugieren que el nelfinavir podría suponer una alternativa a los IP más potentes (indinavir y ritonavir) asociado a ITIN; aunque por el momento no se dispone de estudios comparativos frente a otros IP (20).

Se absorbe bien tras su administración oral, que debe realizarse en presencia de alimentos (20,26), alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas 2-4 h después de su administración. No se tienen datos de la biodisponibilidad oral del nelfinavir en humanos, aunque los estudios realizados en animales han mostrado porcentajes muy variables (10-89%). Se une a las proteínas plasmáticas en un 98%, y el volumen de distribución se estima en 2-7 l/kg. Es extensamente metabolizado en hígado mediante el sistema enzimático del citocromo P450; y menos del 2% se elimina en orina, estimándose una semivida de eliminación de 3,5-5 h. Ya que en los estudios realizados en animales, el nelfinavir no ha demostrado afectar al desarrollo fetal se le ha otorgado categoría B en cuanto a su potencial teratogénico (20).

En cuanto a su perfil de reacciones adversas, parece ser mejor tolerado que el indinavir o el ritonavir, siendo la diarrea moderada el efecto más frecuente. También se han descrito: fatiga, falta de concentración, cefalea, náuseas y erupción cutánea (1,20,26,33). Al igual que otros IP puede interactuar afectando el metabolismo hepático de otros medicamentos, aunque parece que en menor grado que el ritonavir (20,26).

## **VI. QUIMIOPROFILAXIS POSTEXPOSICION.**

Las estrategias para la prevención de la infección, tras la exposición al VIH, incluye la interrupción de la transmisión a tres niveles: **sexual, sanguínea o parenteral** (ambas de transmisión horizontal), y **perinatal** o de transmisión vertical. A su vez, la transmisión parenteral comprende (1):

- \* intercambio de jeringas y agujas.
- \* transfusiones, administración de derivados de la sangre, o donación de órganos.
- \* exposición accidental en el medio laboral sanitario.

Existen extensas normativas sobre las pautas de prevención a todos los niveles, aunque sólo en ciertos casos debe intervenir realizando una profilaxis postexposición con antirretrovirales para evitar -en lo posible- el contagio; y más concretamente: exposición ocupacional y transmisión perinatal (1,35). Últimamente ha surgido el debate sobre la aplicación de la profilaxis con antirretrovirales cuando se llevan a cabo conductas de riesgo en el medio no sanitario (p. ej., prácticas sexuales con personas infectadas con el VIH), pero no hay experiencia sobre la eficacia de estos regímenes preventivos en este contexto (11).

### **VI.1. Exposición ocupacional.**

La medida más importante para evitar la exposición accidental al VIH en el medio laboral sanitario es prevenir los accidentes, mediante el cumplimiento de las precauciones que se han venido elaborando y actualizando en cuanto a: normas higiénicas (lavado de manos), vestuario apropiado (guantes, máscarillas, gorros, etc.), correcta utilización del utillaje desechable y reutilizable, técnicas de descontaminación adecuadas, creación de un entorno con dispositivos y conductas que impidan la transmisión (p. ej., ventilación mecánica durante los procesos de reanimación), almacenamiento y tratamiento del material de deshecho posiblemente contaminado, etc. (1).

No obstante se siguen produciendo accidentes, y el riesgo de adquirir una infección por VIH tras una exposición accidental, es muy bajo pero no nulo; siendo necesario tratar estas situaciones de forma clara, concisa y objetiva, obviando posibles especulaciones. Actualmente las últimas normas de quimioprofilaxis postexposición disponibles en España fueron elaboradas en noviembre de 1996, por el Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA (C.A.C.) (19), aún siguen vigentes (h), y se basan en las elaboradas por el CDC de EEUU en el mismo año (1,35).

Se estima que el riesgo global de las exposiciones percutáneas a sangre o líquidos biológicos contaminados con sangre es de un 0,3%, pero varía en función de diversos factores, por lo que el CDC define (ver tabla 7) (35,36):

**Riesgo elevado (> 0,3%):** cuando implica un gran volumen de sangre (p. ej., un pinchazo profundo con una aguja hueca de gran diámetro previamente insertada en la vena o arteria de un paciente, y especialmente cuando se produce inyección de la sangre del paciente); **Y** una sangre que contiene un título elevado de viremia: pacientes con síndrome retroviral agudo o con SIDA terminal.

**Riesgo intermedio o incrementado:** cuando exista exposición a un gran volumen de sangre; Q sangre con un alto título de viremia VIH.

**Riesgo bajo o no incrementado:** cuando no exista NINGUNA de las dos circunstancias anteriores; o sea, ni gran volumen de sangre ni viremia elevada (p. ej., accidente con una aguja de sutura sólida y con un paciente con infección por VIH asintomática).

Como ya se ha señalado, en caso de punción accidental es importante considerar el tipo de instrumento con el que se ha producido el accidente; así, los instrumentos huecos (agujas) son más peligrosos que los instrumentos cortantes, siendo también importante su diámetro y el mecanismo de producción del accidente; por ejemplo, es más peligroso clavarse una aguja cuando se pretende inyectar sangre en un frasco de hemocultivo -ya que se está presionando el émbolo-, que clavársela al extraer la aguja después de una flebotomía. También hay otros factores que influyen, como el uso de guantes dobles que protegen más que el guante único, etc. (36).

**Recomendaciones para la quimioprofilaxis postexposición al VIH (CDC, 1996).**

<b>Tipo de exposición:</b> <i>Fuente contaminada</i> <sup>1</sup>	<b>Profilaxis antirretroviral</b>	<b>Régimen recomendado</b>
<p><b>Percutánea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Sangre</i></li> <li>Riesgo elevado</li> <li>Riesgo intermedio</li> <li>Riesgo bajo</li> <li>- <i>Líquidos orgánicos contaminados con sangre visible u otros líquidos potencialmente infecciosos</i><sup>3</sup> o tejidos.</li> <li>- <i>Otros fluidos corporales (p.ej, orina)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendada</li> <li>Recomendada</li> <li>Ofertable</li> <li>Ofertable</li> <li>No ofertable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zidovudina+lamivudina+indinavir</li> <li>zidovudina+lamivudina±indinavir<sup>2</sup></li> <li>zidovudina+lamivudina</li> <li>zidovudina+lamivudina</li> </ul>
<p><b>Membranas mucosas o Piel con factores de riesgo asociados</b><sup>4</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Sangre</i></li> <li>- <i>Líquidos orgánicos contaminados con sangre visible u otros líquidos potencialmente infecciosos</i><sup>3</sup> o tejidos.</li> <li>- <i>Otros fluidos corporales (p.ej, orina)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ofertable</li> <li>Ofertable</li> <li>No ofertable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zidovudina+lamivudina±indinavir<sup>2</sup></li> <li>zidovudina±lamivudina</li> </ul>
<p>(1): Cualquier exposición a concentrados de VIH (en laboratorios de investigación, etc.) debe considerarse como una exposición percutánea a sangre de alto riesgo.                  (2): No puede garantizarse que el potencial aumento de toxicidad al añadir un tercer fármaco no sobrepase sus beneficios potenciales.                  (3): Incluye: semen, secreciones vaginales, y líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico.                  (4): En los casos de exposición de la piel, el riesgo se incrementa en las exposiciones que implican una sangre con elevada viremia, un contacto prolongado, un área extensa, o un área de piel con integridad cutánea visiblemente comprometida. Para las exposiciones cutáneas sin estos factores de riesgo, la potencial toxicidad del tratamiento supera el beneficio potencial de la profilaxis postexposición.</p>		
<p>Tabla 7– (Tomado de 1,35,36).</p>		

El riesgo de las exposiciones de piel y mucosas es menor (< 0,1% y 0,1%, respectivamente), y puede que también dependan del volumen de sangre, cantidad de virus que contenga, área y tiempo de exposición, y de que existan lesiones abiertas en el área expuesta. Por último, el peligro de contagio por otros fluidos orgánicos no contaminados con sangre es menos relevante; y totalmente irrelevante, en el caso de fluidos escasamente relacionados con el compartimento plasmático (sudor, lágrimas, saliva, orina o heces) (35,36).

El empleo de zidovudina en la profilaxis farmacológica postexposición disminuye el riesgo de contagio casi en un 80%; pero como cada vez existen más cepas resistentes a este antirretroviral, y los tratamientos combinados resultan más eficaces que las monoterapias, las últimas recomendaciones del CDC incluyen la administración de dos fármacos como

mínimo (ver tabla 7) (19,36). La adición de lamivudina tiene como objetivo incrementar la actividad antirretroviral, más específicamente frente a cepas resistentes a zidovudina. También se asocia un IP, preferentemente indinavir, para aumentar la eficacia de los regímenes indicados en accidentes de alto riesgo. El empleo de indinavir se debe a que es más potente que el saquinavir e interacciona con otros medicamentos en menor grado que el ritonavir (1,35). Las dosis a emplear son (1,36):

- \* zidovudina: 200 mg/ 3 veces al día ó 300 mg/ 2 veces al día, **y**
- \* lamivudina: 150 mg/ 2 veces al día, **y**
- \* indinavir: 800 mg/ 3 veces al día, **o**
- \* saquinavir: 600 mg/ 3 veces al día.

La quimioprofilaxis deberá iniciarse lo antes posible, preferiblemente al cabo de 1-2 h tras la exposición, ya que después de 24-36 h podría no ser efectivo. No se conoce la duración óptima de la quimioprofilaxis, pero con zidovudina se recomendaban 4 semanas de tratamiento (1,11,35,36). Parece que con las asociaciones ahora propuestas la duración podría ser menor (11); aunque, si la medicación es bien tolerada, se sigue recomendando durante 4 semanas (1,35,36). En cualquier caso, ya que esta quimioprofilaxis no está exenta de riesgos, deberá informarse al profesional accidentado haciéndole participar en la decisión final (35,36).

El C.A.C. en España recomienda que cada centro sanitario utilice la combinación de dos análogos nucleósidos con los que se tenga mayor experiencia clínica: zidovudina + (didanosina o zalcitabina o lamivudina) o estavudina+ lamivudina ; y, en casos con evidentes factores de riesgo de seroconversión, se aconseja añadir un IP, preferentemente indinavir –según las recomendaciones del CDC (11).

## VI.2. Transmisión perinatal.

En un estudio en embarazadas infectadas con VIH, se administró zidovudina entre la 14 y 34 semana de la gestación, durante el parto, y con posterioridad a sus hijos durante 6 semanas; observándose que la profilaxis con zidovudina disminuía el riesgo de transmisión de la infección al neonato en un 67%. En este estudio se administró dicha profilaxis a mujeres que no habían recibido con anterioridad ninguna terapia antirretroviral y con recuentos de linfocitos CD4 >200/ml; y desde entonces se instauró el uso preventivo de la monoterapia con zidovudina, independientemente del recuento de linfocitos (1,14,19,35).

Aunque anteriormente se sabía que uno de los factores que incrementa el riesgo de transmisión vertical del VIH es la elevada carga viral en la embarazada, el medicamento de elección continuó siendo la monoterapia con zidovudina, ya que no existían datos que demostraran poseer mayor eficacia con el mismo perfil de seguridad de la zidovudina (tanto para la madre como para el neonato). También se mencionaba que en las embarazadas tratadas con zidovudina de forma prolongada puede disminuir la eficacia de ésta, en cuanto a reducir la transmisión vertical, por lo que una posible estrategia sería determinar la carga viral en el tercer trimestre de gestación; y, en las mujeres con niveles elevados, valorar la administración de una pauta antirretroviral más potente (según protocolos de investigación) en las 2-3 semanas previas al parto (19).

Sin embargo, en la práctica habitual se plantea con cierta frecuencia el dilema del tratamiento terapéutico y preventivo de los antirretrovirales en una mujer que había

iniciado una terapia antirretroviral antes de quedar embarazada (11). En la actualidad se considera que las mujeres embarazadas deben recibir un tratamiento antirretrovírico óptimo (17), pero hay que tener en cuenta los riesgos que el uso de los antirretrovirales puede comportar para el feto (11); y más aún cuando se administran varios antirretrovirales asociados (16).

Ya que los datos sobre el comportamiento farmacocinético y teratógeno de los antirretrovirales es escaso y heterogéneo, y también debido a la experiencia adquirida con la zidovudina, actualmente se considera que ésta es un antirretroviral esencial para la profilaxis de la transmisión vertical; por lo que (11,16):

- En embarazadas con infección por VIH que no ha recibido ningún tratamiento previo, se recomienda la profilaxis con zidovudina durante la gestación, parto, y en el recién nacido, valorando de forma individualizada la necesidad de añadir otros antirretrovirales según la situación clínica, virológica e inmunológica.
- En el caso de que una mujer quede embarazada mientras está en tratamiento con antirretrovirales, y desee llevar a término su gestación, se recomienda -como criterio sistemático- que la zidovudina forme parte de la pauta terapéutica que reciba la gestante, y que este fármaco también se administre durante el parto y al neonato. No obstante, también hay que valorar cada caso de forma individualizada, analizando los beneficios y los riesgos con la paciente, plantear si se puede suspender toda la medicación durante el primer trimestre del embarazo y su reanudación posterior.

## **VII. PAUTAS DE TRATAMIENTO CON ANTIRRETROVIRALES.**

Desde 1995 surgieron cambios muy importantes, que incidieron directamente sobre el tratamiento de la infección por VIH y SIDA, y que pueden resumirse en (19,37-40):

- a) el conocimiento más preciso de la replicación viral, durante todos los estadios de la enfermedad, y la consiguiente implicación en la patogenia.
- b) el conocimiento de la carga viral como marcador pronóstico de la enfermedad; que supone un elemento muy útil sobre el que basar las estrategias terapéuticas, y valorar la eficacia de nuevos antirretrovirales en ensayos clínicos.
- c) la comercialización de nuevos antirretrovirales de reconocida eficacia.
- d) la introducción en la práctica asistencial del uso combinado de fármacos, tras demostrarse que la terapia asociada es más eficaz que la monoterapia con zidovudina.

A partir de mediados de 1996 comenzaron a modificarse las recomendaciones de tratamiento antirretroviral vigentes hasta entonces (19,37); y posteriormente han surgido nuevas variaciones que se han ido plasmando en nuevas recomendaciones en diferentes países durante 1997 (11,16,38).

Las recomendaciones vigentes en España, suponen la 4ª edición del tratamiento antirretroviral en nuestro país (11) y fueron elaboradas por el Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA (C.A.C.) a finales de 1997 –sólo un año después de la edición

anterior-, teniendo en cuenta la actualización de los criterios generales de tratamiento antirretroviral de los *National Institutes of Health* de EEUU (17) y las recomendaciones terapéuticas del *Department of Health and Human Services* de EEUU (41), que sirvieron como base para la guía elaborada en aquel país (16); así como la guías elaboradas en otros países (38).

Al igual que en ediciones anteriores, también se mantiene en la 4ª edición de la guía española el sistema de jerarquización de la evidencia científica, que esquemáticamente son (11):

- Evidencia A: basada en ensayos controlados y de distribución aleatoria con variables de medida de gran peso específico (mortalidad, progresión clínica);
- Evidencia B: basada en estudios con otros tipos de diseño o en ensayos que analizaban variables intermedias (carga viral, linfocitos CD4); y
- Evidencia C: basada esencialmente en opiniones de expertos.

Básicamente, los principios generales para el tratamiento de la infección por el VIH podrían resumirse de la siguiente manera (11,16,17):

1. La **replicación constante** del VIH origina una lesión del sistema inmunitario y la progresión a SIDA.

2. La **carga viral** –cuantificación de partículas virales circulantes expresada como número de copias de ARN vírico/ml de plasma- indica la magnitud de la replicación del VIH; y el **recuento de células T CD4+** indica el grado de deterioro que ya ha sufrido el sistema inmunitario inducido por el VIH. Por ello, la determinación periódica de estos marcadores es imprescindible para decidir cuando comenzar la terapia, evaluarla o modificarla.

Ya que las cifras de carga viral –en suero o plasma- difieren según la prueba empleada (ver cuadro 1), se recomienda que el seguimiento en cada paciente se realice siempre con la misma técnica; o utilizar una fórmula de cálculo que relacione los resultados entre las distintas técnicas utilizadas.

3. Las decisiones terapéuticas, basándose en los dos marcadores citados, han de **individualizarse**, según el nivel de riesgo, ya que la progresión de la enfermedad difiere entre los distintos pacientes.

4. Ya que hasta el momento no existe evidencia de que pueda conseguirse erradicar la infección, la estrategia primordial del tratamiento con antirretrovirales es conseguir una **supresión crónica de la infección**, entendiéndose por ello mantener un nivel de replicación viral suficientemente bajo, para conseguir una mejor calidad de vida, menor morbilidad, y mayor supervivencia.

5. Actualmente se considera que el medio más eficaz para lograr una supresión duradera de la replicación del VIH es la instauración simultánea de **combinaciones de antirretrovirales**, con los que el paciente no haya sido tratado previamente y que no presenten resistencia cruzada con otros medicamentos antirretrovirales que ya haya recibido el paciente. Debido a su eficacia clínica y virológica, las combinaciones triples se consideran hoy como el tratamiento inicial estándar; y sólo muy excepcionalmente puede plantearse comenzar con dos fármacos, por ejemplo cuando los IP están contraindicados.

El objetivo de iniciar la terapia con una combinación potente de antirretrovirales es conseguir que la carga viral plasmática sea “indetectable” (por debajo de las 500-400 copias/ml, según la técnica utilizada), por ello las nuevas recomendaciones sugieren un inicio más precoz y agresivo del tratamiento. Este objetivo de negativizar la viremia posee dos grandes ventajas: que también se consigue una reducción importante del VIH en otros compartimentos extraplasmáticos (ganglios linfáticos, líquido cefalorraquídeo y semen), y que dificulta el desarrollo de resistencias. Sus dos grandes inconvenientes son los problemas derivados de la toxicidad de los antirretrovirales y el no cumplimiento.

6. Cada uno de los fármacos antirretrovirales utilizados en los regímenes de tratamiento combinado han de emplearse siguiendo **pautas y dosificaciones óptimas**.

7. El desarrollo de **resistencias** limita la capacidad de los antirretrovirales para inhibir la replicación viral y retrasar la progresión de la enfermedad. Por ello, ya que el número de antirretrovirales y sus mecanismos de acción son limitados, todo cambio precisa de un planteamiento integral, ya que limita aun más las actuaciones terapéuticas futuras.

Las resistencias se originan porque el VIH-1 muta y fija sustituciones de aminoácidos en dos de sus enzimas esenciales: transcriptasa inversa y proteasa. Este proceso es complejo, ya que las mutaciones pueden no correlacionarse directamente con los niveles de resistencia fenotípica; y además, las mutaciones identificadas cuando se han utilizado antirretrovirales como monoterapia no son equiparables a las que pueden aparecer con los mismos fármacos en terapias combinadas. Adicionalmente, el empleo del tratamiento antirretroviral combinado es lo suficientemente potente para disminuir la replicación del VIH hasta niveles indetectables de carga viral, con lo que se reduce la posibilidad de seleccionar variantes del VIH resistentes a los antirretrovirales.

8. La instauración del tratamiento con antirretrovirales combinados ha de contemplar **estrategias a medio y largo plazo**, analizando los beneficios y los riesgos. Si bien es cierto que intervención terapéutica precoz conlleva una serie de beneficios (reducción de la carga viral, reducción del riesgo de aparición de variantes resistentes, mantenimiento del sistema inmune lo menos dañado posible, retraso de la progresión a SIDA, aumento de supervivencia, etc.); también comporta riesgos tales como: desconocimiento de la efectividad y la toxicidad de estos tratamientos a largo plazo, disminución de la calidad de vida por la toxicidad de estos fármacos, mantenimiento del cumplimiento, aparición de resistencias en fases iniciales de la enfermedad y transmisión de cepas resistentes.

9. Las mujeres deben recibir un tratamiento antirretrovírico óptimo, independientemente de que estén **embarazadas**.

10. Los principios del tratamiento antirretrovírico son aplicables por igual a **niños y adultos** infectados por el VIH, aunque en el tratamiento de los niños hay que aplicar consideraciones farmacológicas, virológicas e inmunológicas especiales.

La infección por VIH en niños tiene tres grandes diferencias, con respecto a la infección en adultos: a) la mayoría de los casos se debe a transmisión materno-fetal, b) la inmadurez del sistema inmune de niños y neonatos, y c) los niveles de carga viral son más elevados en niños, y el valor predictivo de la carga viral como marcador de progresión de la enfermedad es menos preciso que en el adulto. Además, y desde el punto de vista de las

diferencias farmacológicas, la información sobre eficacia y seguridad de los antirretrovirales en niños es escasa, ya que se han realizado muy pocos ensayos clínicos en niños y los datos de farmacodinamia y farmacocinética son incompletos.

Actualmente se recomienda el inicio del tratamiento con antirretrovirales en todos los niños con infección sintomática por VIH, independientemente de su edad o niveles de carga viral. También se recomienda en niños asintomáticos con deterioro inmunológico, y en los menores de 1 año infectados con VIH, asumiendo que están en la situación clínica de infección primaria.

Con anterioridad ya se había considerado que las dobles terapias eran más eficaces que las monoterapias, siendo más recomendadas zidovudina+didanosina o zidovudina+lamivudina, con las que se tiene mayor experiencia clínica. La posibilidad de administrar terapias triples puede realizarse con ritonavir en solución oral, o cápsulas de indinavir para niños mayores. La nueva introducción de nelfinavir y nevirapina, también amplía el espectro de posibles combinaciones para niños. Desde del punto de vista regulador, sólo la zidovudina, didanosina, estavudina y nelfinavir, tienen expresamente aceptada su indicación pediátrica.

11. La **adherencia al tratamiento** es un elemento clave para optimizar la eficacia del tratamiento antirretroviral, por lo que debe potenciarse en el marco de una buena relación médico-paciente.

12. El tratamiento antirretroviral debe ser integrado en **el conjunto de otras medidas asistenciales**, tales como: profilaxis y tratamiento de infecciones oportunistas, apoyo psicológico y social, atención a las toxicomanías, cuidados de la situación terminal y el asesoramiento para evitar prácticas de riesgo de transmisión.

13. Ya que estos fármacos se aprueban para uso en humanos basándose en una información incompleta de su eficacia y seguridad, es imprescindible continuar con la **investigación de los antirretrovirales**, para conocer mejor sus indicaciones, así como la eficacia y toxicidad de las distintas combinaciones.

14. Por último, la prescripción de los antirretrovirales debe realizarse dentro del contexto del **uso racional de los medicamentos**, considerando el uso eficiente de los recursos sanitarios.

#### VII.1. Tratamiento antirretroviral inicial.

Aunque, como ya se expresó anteriormente, no existen dudas en cuanto al concepto de que el tratamiento inicial debe ser intenso, quedan dos cuestiones claves por resolver: el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral y qué asociación de fármacos utilizar. En el algoritmo del tratamiento antirretroviral (ver cuadro 1), elaborado por el C.A.C., se ha tenido en cuenta esta dicotomía, que requiere de ciertas matizaciones (11).

##### VII.1.1. Variaciones en cuanto al inicio de la terapia.

El “momento óptimo” del inicio de la terapia antirretroviral no ha sido definido. Si bien es cierto que las evidencias científicas apoyan el objetivo de reducir la carga viral lo máximo posible y durante el máximo de tiempo posible, esta infección posee varias características

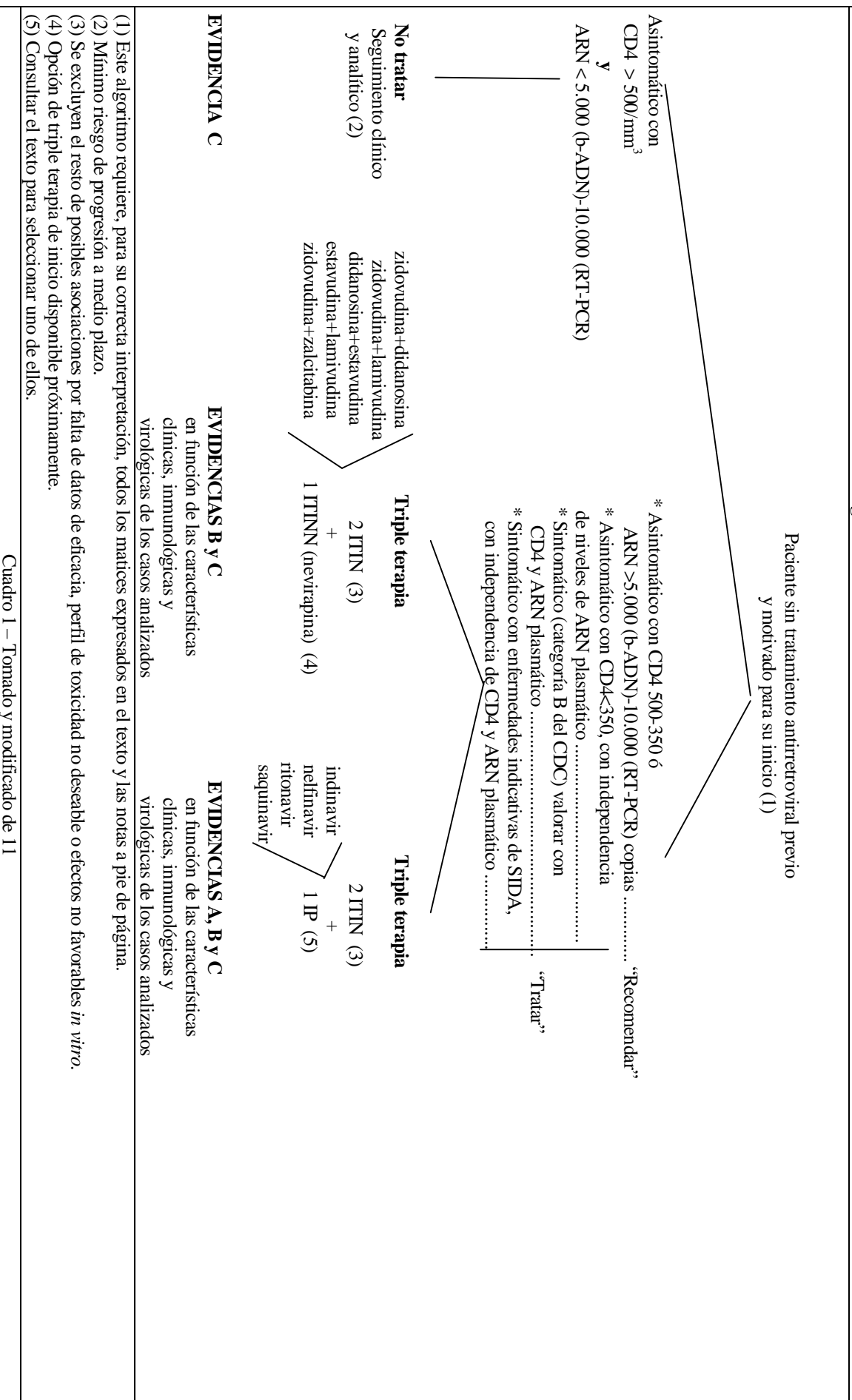
que deben ser tomadas en cuenta: por el momento no es posible erradicar la infección por VIH, su latencia clínica es muy larga, y se desconocen la efectividad y los riesgos de los tratamientos actuales a largo plazo. También hay que tener en cuenta que no existe ningún documento de consenso que recomiende el tratamiento sistemático de todos los pacientes desde que se diagnostica la infección por VIH, independientemente de las cifras de carga viral y recuento de linfocitos CD4 ( ver cuadro 1) (11).

Si analizamos las fases de la infección por VIH, en el caso de los **pacientes en estadios avanzados** (C o B, de la clasificación de los CDC, ver tabla1) el beneficio clínico -disminución de la morbi-mortalidad- está bien demostrado (evidencia científica A), por lo que la indicación de tratamiento no presenta ninguna duda; al igual que en **pacientes asintomáticos con deterioro inmune significativo**, y a este respecto el diagnóstico de una infección oportunista indica un deterioro de la inmunidad (11).

El grupo más complicado para decidir cuando iniciar el tratamiento lo constituyen los **pacientes asintomáticos con recuento de linfocitos CD4 superior a 500/ml**. Aunque en estos pacientes los beneficios teóricos son evidentes, la información procedente de los ensayos clínicos es muy escasa; por lo que habrá que individualizar la decisión en función del riesgo de progresión de la enfermedad (que viene dado por las cifras de la carga viral), grado de inmunodepresión (evolución de las cifras de linfocitos CD4), y del grado de adherencia al tratamiento que se estime para el paciente. En este tipo de pacientes (asintomáticos y CD4 > 500/ml), la decisión viene dada por la carga viral, de modo que aquellos con buena situación inmunológica y bajo riesgo de progresión -ARN < 5.000 (b-ADN)-10.000 (RT-PCR)- parece aconsejable no iniciar el tratamiento (evidencia C), y seguir de cerca la evolución del paciente (11).

Comparando las recomendaciones actuales (11,16) con la anterior guía española (19), la variación más importante se contempla en este último grupo de pacientes (asintomáticos con cifras de CD4 > 500/ml), para los que anteriormente se consideraba que el inicio de la terapia tendría que ser si los niveles de carga viral superaban las 10.000-30.000

**Algoritmo de tratamiento inicial con antirretrovirales**



Cuadro 1 – Tomado y modificado de 11

copias/ml (19); y actualmente esta cifra se ha rebajado a 5.000-10.000 copias ARN/ml, según el método de detección de la carga viral (11,16,37); por ello, en líneas generales se recomienda iniciar la terapia en todos los pacientes con carga viral superior a 5.000 (b-ADN)-10.000 (RT-PCR) copias de ARN, independientemente de la cifra de linfocitos CD4 (16).

#### VII.1.2. Variaciones en cuanto a los regímenes con antirretrovirales.

Durante los dos últimos años ha existido una gran polémica en cuanto a la utilización de la terapia antirretroviral disponible más potente, para (37):

- todos los pacientes, o
- reservarla para aquellos que, previamente al tratamiento, poseen un riesgo muy elevado de progresión de la enfermedad, o
- sólo para aquellos en los que la enfermedad ha progresado tras instaurar una terapia inicial.

Los regímenes de antirretrovirales combinados han ido modificándose en periodos de tiempo muy cortos, desde la monoterapia, aconsejada incluso en determinados casos, según la guía de EEUU de 1996 (37); pasando por el tratamiento inicial de elección conteniendo 2 ITIN, ya que eran los fármacos con los que más experiencia se tenía entonces (19,37,38); hasta las actuales recomendaciones, según las cuales -y basándose en los datos inmunológicos y virológicos disponibles- el régimen inicial de tratamiento con antirretrovirales combinados debería incluir 2 ITIN + 1 IP (11,16).

#### Terapias triples.

Desde un principio se identificó que la triple terapia conteniendo **2 ITIN + 1 IP** era muy potente, observándose que en muchos casos se obtenían reducciones de la carga viral por debajo de los niveles detectables; pero en 1996 se tenían pocos datos sobre el uso de los IP a largo plazo, por lo que las recomendaciones iniciales de tratamiento apuntaban claramente al uso combinado de 2 ITIN, reservando la triple terapia para pacientes en estadios de la enfermedad más avanzados (19,37). Actualmente el régimen inicial combina cualquiera de las asociaciones de 2 ITIN (antes usadas como terapias dobles) y la adición de 1 IP (11,16) (ver cuadro 1). La monitorización de la respuesta a esta terapia habrá de realizarse cuantificando la carga viral -al cabo de 2-4 meses de iniciado el tratamiento- y contrastándola con las cifras basales antes de comenzar la terapia (11). La última edición de la guía de EEUU advierte que el beneficio clínico global en pacientes con primoinfección y que nunca han sido tratados con antirretrovirales, no está totalmente definido. Tampoco se ha demostrado la duración del efecto y la tolerancia a largo plazo, en tratamientos superiores a 2 años (16).

Entre los IP disponibles, el saquinavir posee una biodisponibilidad limitada, lo cual influye negativamente sobre su potencia, por lo que -y hasta que se disponga de la nueva presentación en gelatina blanda- la actual presentación de saquinavir se considera como un IP de segunda línea, después de los demás IP (11,16). El ritonavir es muy potente, pero es susceptible de interactuar con numerosos medicamentos (en mayor grado que saquinavir e indinavir), y causar efectos adversos con elevada frecuencia, por lo que habitualmente la dosificación se realiza de forma escalonada, lo cual puede dificultar el cumplimiento. El indinavir, que habitualmente es el IP más utilizado, tiene una potencia similar al ritonavir

y, aunque en líneas generales es mejor tolerado, puede inducir nefrolitiasis en un 5-10% de los pacientes; además, debe administrarse con el estómago vacío y con suficiente cantidad de agua, lo que puede también dificultar el cumplimiento (37,38). En cuanto al nelfinavir (de próxima comercialización en nuestro país), su potencia, buena tolerancia y eficacia en pacientes pediátricos (11) parece prometedor.

Otra triple terapia incluye **2 ITIN + 1 ITINN**. Esta asociación puede suponer una alternativa para pacientes en los que no puede administrarse un IP, y también es una buena opción inicial en pacientes con cargas virales no muy elevadas, para así posponer el uso de los IP si hubiera fracaso terapéutico (11,16,38). A diferencia de las triples terapias que contienen IP, de estas asociaciones existen menos datos, ya que la información sólo se basa en variables intermedias, y la duración del efecto y el beneficio clínico global no ha sido totalmente definido (evidencia B). Además, parecen ser menos potentes que los regímenes que incluyen IP, por lo que no están recomendadas en pacientes con enfermedad avanzada (p. ej., carga viral elevada, o reducido número de linfocitos CD4) (11,16). La nevirapina, de próxima comercialización en España, ha sido más ensayado que otros ITINN como la delavirdina (h,d,e). Ambas asociaciones (2 ITIN+ 1 IP o 1 ITINN) requieren una estricta adherencia al tratamiento, para que éste sea eficaz (16).

Por último, también se ha postulado el uso de **1 ITIN+1 ITINN+1 IP** o de **3 ITIN**, pero de momento no existen datos de eficacia de ensayos clínicos que soporten su recomendación como tratamiento inicial (11,16).

### **Terapias dobles.**

Como ya se ha comentado anteriormente las terapias con **2 ITIN**, constituyeron hasta mediados de 1997 el tratamiento inicial de elección, por lo que se dispone de mucha experiencia clínica en cuanto a su uso (evidencia A). Actualmente, y demostrada su menor eficacia y mayor probabilidad teórica de selección de resistencias frente a las terapias triples, las terapias dobles tienen un valor muy limitado, y cada vez son menos recomendadas. Pueden suponer una alternativa para pacientes en los que no pueda administrarse IP o en cualquier otra circunstancia en la que no pueda instaurarse una terapia triple. En tal caso, deberán seleccionarse asociaciones que no incluyan ni lamivudina ni nevirapina, por el riesgo de emergencia precoz de resistencias. Igualmente existen varias asociaciones no recomendadas (ver cuadro 8) por falta de datos de eficacia, por tener perfiles de toxicidad no deseables o porque no tienen el efecto antiviral adecuado. En cualquier caso en estos pacientes habrá de realizarse un seguimiento muy estrecho de la carga viral (al cabo de 2-4 meses) para cambiar el régimen terapéutico si la respuesta fuese desfavorable (11,16,38).

Finalmente, la idea de asociar **2 IP (saquinavir+ritonavir)** se basa en que el ritonavir inhibe la metabolización del saquinavir, alcanzándose mayores concentraciones plasmáticas que cuando se administra saquinavir solo. En estudios preliminares esta asociación mostró producir una gran reducción en la carga viral, con una toxicidad aceptable; pero se ha ensayado en un escaso número de pacientes y durante poco tiempo, y no se ha establecido la dosis óptima de esta combinación, por lo que sólo habrá que considerarla como una opción para pacientes que no toleran los análogos de los nucleósidos, especialmente en aquellos con neuropatía periférica (16,38); pero no pueden hacerse recomendaciones sobre este régimen como tratamiento inicial, ya que la

experiencia actual se basa en su empleo en pacientes previamente tratados; comentario que también puede aplicarse a la doble terapia con **1 ITI + 1 IP** (11,16).

<b>Ejemplos de terapias dobles.</b>	
<b>Recomendadas</b>	<b>No recomendadas</b>
zidovudina + didanosina didanosina + estavudina zidovudina + zalcitabina	Didanosina + zalcitabina Zalcitabina + estavudina Zalcitabina + lamivudina Zidovudina + estavudina
Tabla 8 – Tomado de 11,16	

### **Monoterapias.**

Las monoterapias comenzaron con la comercialización del primer antirretroviral: la zidovudina. Posteriormente, una vez demostrada la superior eficacia de los regímenes combinados, las monoterapias quedaron como alternativas para casos muy específicos (19,37). Desde 1997 comenzó a cobrar importancia la afirmación de que la monoterapia no es una opción adecuada en ningún caso (11,16,38), ya que aunque pueda originar disminuciones transitorias de la carga viral, puede comprometer futuras terapias mediante la selección de cepas resistentes a uno o más antirretrovirales (16). Incluso el empleo de zidovudina como monoterapia, para la prevención de la transmisión materno-fetal, sólo está indicada (durante el embarazo, parto y neonato) para gestantes con infección por VIH, no tratadas previamente, pudiendo incluso añadirse -de forma individualizada- otros antirretrovirales según la situación de la paciente (11).

#### **VII.2. Cambios del tratamiento antirretroviral.**

En general, pueden existir tres razones para cambiar el tratamiento antirretroviral (16):

- \* fallo del tratamiento.
- \* aparición de efectos adversos o no cumplimiento.
- \* tratamiento subóptimo en curso.

La elección del tratamiento alternativo depende de varios factores; así, además de la razón principal que induce el cambio el tratamiento, habrá de tenerse en cuenta: el historial de tratamientos anteriores, las opciones actualmente disponibles, estadio de la enfermedad y condiciones subyacentes (16).

##### **VII.2.1. Fallo del tratamiento.**

Las situaciones indicativas de fracaso terapéutico son: disminuciones poco significativas o incrementos de la carga viral, disminución del recuento de linfocitos CD4+ o reducción de su porcentaje, y la progresión clínica de la enfermedad (11,16).

Actualmente la **carga viral** es el parámetro más importante de seguimiento de la respuesta al tratamiento. Se considera que la respuesta es subóptima cuando (11,16):

- Después de obtener carga viral indetectable, aparecen de nuevo viremias detectables. Desde un punto de vista práctico, y ya que las alternativas con antirretrovirales son limitadas, parece razonable esperar hasta que se documenten incrementos de la carga viral superiores a 2.000-5.000 copias/ml, antes de cambiar de régimen.
- La reducción de la carga viral es inferior a 10 veces (1 log) la cifra basal de copias de ARN, al cabo de 1-2 meses de iniciado o cambiado un tratamiento;
- La carga viral se mantiene por encima de 5.000 (b-ADN) o a 10.000 (RT-PCR) copias. En algunos pacientes se observan disminuciones significativas de la carga viral, aunque sin alcanzarse niveles indetectables, pero si ésta es superior a 5.000-10.000 copias/ml, supone un fallo del tratamiento.

En estos casos, habrá que cambiar el tratamiento, aunque de forma individualizada (11). Es muy importante no abandonar prematuramente un régimen, ya que, por ejemplo, cuando se instaura una terapia que ha demostrado inducir disminuciones *in vivo* de la carga viral al cabo de 2-4 semanas, puede tardar hasta 12-24 semanas en alcanzar el máximo nivel de supresión en un paciente con carga viral elevada antes de iniciar el tratamiento. Al instaurar un régimen antirretroviral inicialmente se observa una caída brusca de las cifras de carga viral, pero la segunda fase es más lenta, y viene condicionada por la situación previa del paciente. Además, antes de introducir cualquier cambio de tratamiento, hay que tener en cuenta que existen otros factores, además del desarrollo de resistencia viral, que pueden influir en la disminución de la supresión viral tales como: no adherencia al tratamiento, vacunaciones recientes y enfermedades intercurrentes (16).

El **recuento de linfocitos CD4+** es un marcador importante sobre el que basar el inicio de la profilaxis frente a infecciones oportunistas, aunque por sí solo no es un dato sobre el que basar definitivamente un cambio del tratamiento antirretroviral, ya que es necesario conocer simultáneamente los cambios de la carga viral. Si bien, la mayoría de los expertos estiman que cuando el número de células CD4+ vuelve a los mismos valores obtenidos antes de iniciar la terapia, es sinónimo de pérdida de eficacia del tratamiento (16,37,38); también hay que tener en cuenta que puede haber una variabilidad importante de los mismos de hasta un 30%, por diversas causas biológicas y según el método realizado (11).

Actualmente se están observando, cada vez con más frecuencia y especialmente cuando se emplean IP, discordancias entre las cifras de carga viral y recuento de linfocitos CD4, que pueden ser de dos tipos (16):

- Elevaciones de la carga viral hasta casi alcanzar los niveles previos al tratamiento, pero el recuento de CD4 permanece sustancialmente elevado con respecto a los niveles detectados antes de instaurar la terapia. En estos casos, y aunque por el momento se desconocen las razones patofisiológicas, se recomienda cambiar el tratamiento basándose en el concepto de que la replicación del VIH implica progresión de la enfermedad.
- Carga viral por debajo de los niveles detectables, asociada a disminuciones progresivas del recuento de linfocitos CD4. En esta situación no existen datos clínicos que apoyen

una decisión en la práctica clínica, aunque la mayoría de los autores recomendarían cambiar el régimen antirretroviral si el recuento de CD4 disminuye de forma rápida o progresiva.

Por último, la **progresión clínica**, objetivada por la aparición de síntomas, y especialmente si son debidos a una enfermedad definitiva de SIDA también pueden constituir una evidencia de fracaso terapéutico. No obstante, en pacientes con enfermedad por VIH muy avanzada, con uno más criterios de SIDA, el diagnóstico de otra enfermedad definitiva no implica necesariamente un cambio de tratamiento, especialmente en presencia de una evolución favorable de la carga viral o si el paciente ya ha sido tratado con numerosos regímenes y existen escasas opciones alternativas (11).

Cuando se detecte fracaso terapéutico, se recomienda instaurar sistemáticamente combinaciones triples; y la elección del régimen alternativo se basará en los tratamientos ya recibidos (ver tabla 9), adaptándose –dentro de lo posible- a las combinaciones de las que existan más datos de eficacia, seguridad y experiencia clínica (11). En este caso, el principio que debe guiar el cambio de régimen es intentar cambiar todos los medicamentos, o incluir como mínimo 2 nuevos antirretrovirales. Más concretamente, cuando se origina fracaso a un régimen inicial de doble terapia, debería cambiarse a una triple terapia con 2 nuevos ITIN + 1 IP ó 1 ITINN. Si el régimen que origina el fracaso es una triple terapia, las opciones de cambiar los 3 medicamentos están más limitadas después de la primera alternativa, y puede ser necesario continuar con un componente de un régimen anterior, o reciclarlo después de un fracaso terapéutico, o –si es posible- instaurar un segundo o tercer régimen. En ningún caso es aconsejable adicionar 1 medicamento a un régimen anterior que ha fracasado, ya que esta práctica puede considerarse como equivalente a instaurar monoterapias secuenciales, que pueden desencadenar un desarrollo más rápido de resistencias (16).

Si se desea retrasar el uso de IP, y la carga viral del paciente no es muy elevada, puede sustituirse éste por un ITINN (nevirapina), aunque los beneficios clínicos son mayores para la asociación con IP, ya que no se han documentado disminuciones de la carga viral hasta niveles indetectables en pacientes previamente tratados (16). Por el mismo motivo, las posibilidades de rescate con 2 ITIN + 1 ITINN, en pacientes en los que ha fracasado un régimen de 2 ITIN + 1 IP, no parece ser muy favorable. Adicionalmente, y desde el punto de vista de la aparición de resistencias, y cuando estén disponibles tanto la nevirapina como la delavirdina, parece que no deberían utilizarse uno en lugar del otro, debido a la existencia de resistencias cruzadas (11).

Como ya se ha expresado anteriormente, la primera vez que se incluya 1 IP en un régimen combinado, se recomienda que éste posea potente actividad in vivo (indinavir, ritonavir o nelfinavir). Se desconoce cuál es el IP que puede ser mejor alternativa después de un fracaso terapéutico con un régimen que ya contenía un IP. La resistencia cruzada entre indinavir y ritonavir es casi completa; por lo que el fallo virológico (no la intolerancia) de uno de ellos puede limitar definitivamente el empleo del otro. El ritonavir o indinavir pueden tener o no resistencias cruzadas con nelfinavir (11,16).

Por el momento se desconoce el empleo óptimo de las combinaciones de 2 IP con 1 ó 2 ITIN (p. ej., ritonavir+ saquinavir+estavudina+lamivudina); ni tampoco se ha determinado si es preferible emplearlos después del fracaso de una doble terapia con 2 ITIN o después de una triple terapia que contenía 1 IP. Siguen aún en estudio otras

<b>PACIENTE CON FRACASO TERAPEUTICO (1)</b>		
<b>Régimen inicial</b>	<b>Régimen alternativo</b>	
<i>Monoterapia</i> (1 ITIN)	2 nuevos ITIN (2) + 1 IP	
<i>Doble terapia</i> (2 ITIN)	2 nuevos ITIN (2) + 1 ITINN (Nevirapina) (3)	
<i>Triples terapias:</i>		
2 ITIN + Saquinavir	1 ó 2 nuevos ITIN+ (4) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td>Ritonavir o Indinavir o Nelfinavir Saquinavir + Ritonavir * Indinavir+Nevirapina * Ritonavir+Nevirapina * Nelfinavir+Nevirapina (5)*</td> </tr> </table>	Ritonavir o Indinavir o Nelfinavir Saquinavir + Ritonavir * Indinavir+Nevirapina * Ritonavir+Nevirapina * Nelfinavir+Nevirapina (5)*
Ritonavir o Indinavir o Nelfinavir Saquinavir + Ritonavir * Indinavir+Nevirapina * Ritonavir+Nevirapina * Nelfinavir+Nevirapina (5)*		
2 ITIN + Ritonavir o Indinavir	1 ó 2 nuevos ITIN+ (4) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td>Nelfinavir+Nevirapina (5)* Saquinavir + Ritonavir * Nevirapina * Nelfinavir+Saquinavir (6) *</td> </tr> </table>	Nelfinavir+Nevirapina (5)* Saquinavir + Ritonavir * Nevirapina * Nelfinavir+Saquinavir (6) *
Nelfinavir+Nevirapina (5)* Saquinavir + Ritonavir * Nevirapina * Nelfinavir+Saquinavir (6) *		
<p><b>Abreviaturas</b> - IP: Inhibidor de la proteasa; ITIN: Inhibidor de la Transcriptasa Inversa análogo nucleosídico; ITINN: Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No Nucleosídico.</p> <p>* : Revisar la necesidad de ajuste de dosis.</p> <p>(1): Esta tabla requiere, para su correcta interpretación, todos los matices expresados en el texto.</p> <p>(2): Evitar asociaciones de las que no se disponga de datos de eficacia clínica o virológica, o con perfiles de solapamiento de toxicidad (zalcitabina+didanosina; zalcitabina+estavudina; zalcitabina+lamivudina; zidovudina+estavudina).</p> <p>(3): Si se desea retrasar el uso de IP, éste puede sustituirse por un ITINN, pero no se han documentado disminuciones de la carga viral hasta niveles indetectables en pacientes que han estado previamente en tratamiento con antirretrovirales.</p> <p>(4): Incluye terapias triples y cuádruples.</p> <p>(5): Opción más recomendable, teóricamente.</p> <p>(6): Su eficacia sobre la replicación viral no es marcada, en pacientes previamente tratados con regímenes conteniendo IP.</p>		
Tabla 9 – (Tomado y modificado de 11,16)		

asociaciones de IPs, y se desconoce si sus posibles beneficios justifican los riesgos predecibles, en términos de aumento de la toxicidad y problemas de no cumplimiento, debido a su complejidad (16).

Por último, las asociaciones conteniendo 1 ITIN + 1 ITINN + 1 IP aún están estudiándose, y no existen datos sobre su seguridad y perfil de interacciones farmacocinéticas, aunque podrían suponer una alternativa para pacientes que han sido extensamente tratados con anterioridad, y en los que no existe posibilidad de instaurar otras asociaciones con alta capacidad para inhibir la replicación viral (11,16).

#### VII.2.2. Efectos adversos, intolerancia, e incumplimiento.

Todos los regímenes antirretrovirales producen efectos adversos, que se manifiestan más frecuentemente en pacientes en estadios avanzados de la enfermedad. Además, en este tipo de pacientes también es frecuente que se potencie la toxicidad de los antirretrovirales con otros medicamentos que se administran de forma continuada (16).

En estos casos, y si se interviene antes de que se pierda eficacia terapéutica, podría sustituirse el antirretroviral que ocasiona efectos adversos inaceptables por otro de potencia y mecanismo de acción similar, aunque con distinto perfil de toxicidad, o instaurar un nuevo régimen con distintos fármacos (16,38). En ningún caso hay que disminuir la dosis debido a un problema de tolerancia, ni tampoco suspender alguno de los antirretrovirales originando una monoterapia encubierta. Si es imprescindible suspender un tratamiento antirretroviral por cualquier razón (efectos secundarios, interacciones, embarazo, etc.), es más adecuado suspender transitoriamente toda la medicación (11,16).

Es muy importante establecer una buena relación médico-paciente para favorecer el cumplimiento, ya que el no cumplimiento favorece la aparición de cepas resistentes y el fracaso terapéutico (16,23). Son numerosos los factores que influyen en la adherencia al tratamiento, tales como: las características del paciente, de la propia enfermedad que padece, del tratamiento a realizar, del médico concreto y de la relación entre médico y paciente. Para favorecer la adherencia al tratamiento existen numerosas estrategias destinadas al paciente, que engloban tanto a los aspectos de educación e información de la infección por VIH, tratamiento, esquemas para cumplir la medicación, favorecer la motivación del paciente, y otros apoyos sociales, psicológicos y familiares. Respecto a las estrategias destinadas al médico es fundamental que en la relación con su paciente exista confianza, respeto y flexibilidad (11).

En ocasiones, la no adherencia al tratamiento se debe a la complejidad del régimen prescrito (p. ej., elevado número de “pastillas”, pauta de dosificación de difícil cumplimiento) o debido a factores psicosociales. En estos casos puede ser más apropiado sustituir el régimen por otra terapia, incluso de menos potencia máxima, que puede ser más eficaz a largo plazo (16).

### VII.2.3. Tratamiento subóptimo en curso.

Actualmente las **monoterapias** no constituyen una opción adecuada, a excepción de la zidovudina en algunos casos de prevención vertical. A los pacientes que estén siendo tratados con **terapias dobles**, se les deben analizar sistemáticamente la carga viral, para evaluar la posibilidad de un cambio terapéutico (11). A este respecto, en los pacientes con carga viral superior a 5.000-10.000 copias ARN/ml, habrá que cambiar el tratamiento. Para aquellos con cifras intermedias (400-5.000 copias ARN/ml), las elevaciones de la carga viral -aunque sean mínimas- requiere un riguroso seguimiento para que el posible cambio de tratamiento se realice de forma precoz; ya que cuando el nivel de carga viral plasmática es relativamente bajo o moderado puede limitar el desarrollo de resistencias al nuevo tratamiento, y existen más probabilidades de reducir la carga viral por debajo de los límites de detección (16). Por el momento, se estima que en los pacientes que están siendo tratados con una combinación doble, y con evolución (clínica y virológica) favorable, no es preciso cambiar a una triple terapia (11). No obstante, ha surgido la consideración de si en los pacientes tratados con terapias dobles y carga viral indetectable, sería preferible “intensificar” el tratamiento adicionando otro antirretroviral; aunque esta posibilidad está siendo estudiada y por el momento es prematuro hacer cualquier tipo de recomendación al respecto (16).

## **VIII. CONCLUSIONES.**

- La infección por VIH produce un deterioro progresivo, profundo e irreversible de la función inmune que se manifiesta por la aparición de infecciones oportunistas, neoplasias malignas y trastornos neurológicos; siendo el SIDA el estadio final de esta enfermedad.
- El tratamiento antirretroviral va dirigido contra el agente etiológico: el VIH; y aunque no es curativo, pretende convertir la infección por VIH en una enfermedad crónica controlada.
- Básicamente se distinguen 2 grupos de antirretrovirales, según su mecanismo de acción: inhibidores de la transcriptasa inversa -que pueden ser análogos de los nucleósidos (ITIN) y no nucleosídicos (ITINN)-, e inhibidores de la proteasa (IP).
- Los ITIN necesitan ser trifosforilados intracelularmente, pueden causar efectos adversos graves y el desarrollo de resistencias cruzadas entre estos agentes es frecuente. Los ITINN no necesitan de los sistemas enzimáticos celulares, poseen buen perfil de seguridad, aunque inducen resistencias muy rápidamente. Ambos tipos de ITI sólo actúan sobre células no infectadas.
- Los IP han supuesto una gran novedad ya que, también actúan sobre células infectadas crónicamente y sobre otras células con receptores CD4 como los monocitos-macrófagos. Se desaconseja utilizarlos como monoterapia, poseen peor biodisponibilidad oral pero un mejor perfil de reacciones adversas que los ITI. Su principal inconveniente radica en que al ser metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450 puede interactuar con numerosos medicamentos, en especial el ritonavir.
- El marcador virológico denominado carga viral ha cobrado extraordinaria importancia desde que se conoció que el VIH se replica incluso durante el periodo asintomático, por lo que actualmente es considerado el mejor marcador pronóstico de la enfermedad. Además, y junto con el recuento de linfocitos CD4+, es un elemento muy útil para valorar la potencia y eficacia de los nuevos tratamientos antirretrovirales, para monitorizar la respuesta en el tiempo del tratamiento, y sobre el que basar las estrategias terapéuticas.
- Desde finales de 1995 se dispone de 8 nuevos agentes antirretrovirales a nivel mundial, lo que supone que el arsenal terapéutico casi se ha cuadruplicado; por lo que a lo largo de 1996 y 1997 se ha hecho imprescindible la actualización de las guías de tratamiento en diversos países.
- Los principios fundamentales sobre los que basar el tratamiento de la infección por VIH podrían resumirse en: determinar la carga viral y la cifra de células CD4+, iniciar el tratamiento antes de que se manifieste inmunodeficiencia, intentar obtener la máxima reducción de la carga viral y mantenerla tanto como sea posible, y cambiar el régimen terapéutico si se observan aumentos significativos de los niveles de viremia durante el tratamiento.
- Se recomienda iniciar un tratamiento con antirretrovirales en todos los pacientes con carga viral superior a 5.000-10.000 copias de ARN/ml.
- Actualmente se considera que las monoterapias están obsoletas, las dobles terapias tienen un valor muy limitado, ya que tienen menor eficacia y mayor probabilidad teórica de

selección de resistencias que las terapias triples. El régimen más potente sería el que incluye 2 ITIN + 1 IP. Si bien es cierto que se han ensayado otras terapias triples combinadas, aun es pronto para valorar su eficacia y seguridad, especialmente como tratamiento inicial.

- Las principales causas que originan un cambio del tratamiento son: fracaso antiviral del tratamiento anterior, intolerancia, aparición de efectos adversos o incumplimiento, y pacientes que están en tratamiento con regímenes considerados ahora como subóptimos.

- Las pautas de tratamiento de algunas situaciones especiales (p. ej., quimioprofilaxis ocupacional) también han sufrido modificaciones. En este sentido destaca la actual indicación de que todas las embarazadas deben recibir un tratamiento antirretrovírico óptimo, lo cual incluye el empleo de otros antirretrovirales -además de la zidovudina- para la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH.

**IX. ANEXO. Interacciones de los Inhibidores de la Proteasa (IP)**

GRUPO <i>Categoría Terapéutica:</i> Medicamento (M)	Inhibidores de la Proteasa (IP)				Resultado de la interacción	Comentarios
	Saquinavir (SA)	Ritonavir (RI)	Indinavir (IN)	Nelfinavir (NE)		
<b>ANTIHIISTAMINICOS</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astemizol</li> <li>• Terfenadina</li> </ul>	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	↑M ↑M	<b>Contraindicados:</b> riesgo elevado de arritmias cardíacas graves: prolongación del intervalo QT, torsades de pointes , y paro cardíaco.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Loratadina</li> <li>• Prometazina</li> </ul>		+ ?			↑M ↑M	Vigilar la aparición de RAM: fatiga, cefalea, y somnolencia. ↓ Dosis de M, si fuese necesario.
<b>ANTIINFECTIVOS</b>						
<i>Antimicrobianos</i>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Claritromicina</li> </ul>		++	-		↑M	Posible riesgo de RAM: diarrea, náuseas y dispepsia. En insuficiencia renal: ↓ dosis de M, según CCr, en un 50% (60 ml/min) ó 75% (30 ml/min).
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clindamicina</li> <li>• Cotrimoxazol</li> </ul>	+		-		↑M	Vigilar la aparición de RAM. ↓ Dosis de M, si fuese necesario.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritromicina</li> </ul>		++			↑M	Posible riesgo de RAM: náuseas, vómitos y calambres abdominales. ↓ Dosis de M, si fuese necesario.

<p><b>Antifúngicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluconazol</li> <li>• Itraconazol</li> </ul>		<p>?</p>	<p>- ?</p>		<p>≠M y/o ≠ IP</p>	<p>Con RI se aconseja vigilar RAM y la eficacia, tanto de RI como de itraconazol. El itraconazol parece ↑IN, se aconseja vigilar los RAM: hiperbilirrubinemia, náuseas, cefalea, dolor abdominal y nefrolitiasis. El ketoconazol ↑SA: vigilar RAM y ↓ dosis de SA, si fuese necesario. El rionavir ↑M: vigilar RAM y ↓dosis de M, si fuese necesario. El ketoconazol ↑IN: vigilar RAM y ↓ dosis de IN a 600 mg/8 h. El ketoconazol ↑NE: vigilar RAM. No parece necesario ↓ dosis de NE.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketoconazol</li> </ul>	<p>+</p>	<p>?</p>	<p>++</p>	<p>+</p>	<p>↑IP o ↑M</p>	<p>Vigilar RAM de M. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miconazol</li> </ul>		<p>?</p>			<p>↑M</p>	<p>Vigilar RAM de M. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p>
<p><b>Antipalúdicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cloroquina</li> <li>• Pirimetamina</li> <li>• Primaquina*</li> <li>• Proguanil*</li> <li>• Quinina</li> </ul>		<p>? ? ? ?</p>			<p>↑M ↑M ↑M ≠M ↑M</p>	<p>Con cloroquina, pirimetamina y primaquina habrá que vigilar el aumento de RAM. ↓Dosis de M, si fuese necesario. Con proguanil hay que vigilar RAM y la eficacia de la asociación. Con quinina hay que vigilar la aparición de cinchonismo: tinnitus, sordera, cefalea, trastornos visuales, retinopatía, etc. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p>

<i>Antituberculosos</i>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Isoniazida</li> </ul>	+++		-		<p>Asociación desaconsejada con SA, ya que ↓biodisponibilidad en un 40%. Si fuese necesario, ↑dosis de SA para mantener la eficacia antiviral.</p> <p><b>Contraindicada con RI.</b></p> <p>Utilizar con precaución con IN. ↓Dosis de M a la mitad; vigilar la eficacia antiviral, y si fuese necesario ↑dosis de IN.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rifabutina</li> </ul>	+++	++	++	↓IP y ↑M	<p>Utilizar con precaución con IN. ↓Dosis de M a la mitad; vigilar la eficacia antiviral, y si fuese necesario ↑dosis de IN.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rifampicina</li> </ul>	+++	++		↓IP y ↑M	<p>Utilizar con precaución con SA y RI. Efecto más marcado con SA, ya que ↓biodisponibilidad en un 80%. Vigilar la toxicidad por M y la eficacia del IP. ↑dosis de SA y/o ↓dosis de M, para mantener la eficacia antiviral, y minimizar RAM de M.</p> <p>Asociación desaconsejada con IN y NE. Si fuese necesario, ↑dosis de IN para mantener la eficacia antiviral. Con NE se dispone de menor experiencia clínica.</p>
			++	++	↓IP

<i>Otros Antiinfectivosos</i>					
• Albendazol		?		↑M	Possible toxicidad por M. ↓Dosis de M.
• Atovacuna*		?		↓M	Vigilar la eficacia de M. ↑Dosis de M, si fuese necesario.
• Dapsona	+			↑M	Possible toxicidad por M. ↓Dosis de M, si fuese necesario.
• Metronidazol		?		↑M	Possible toxicidad por M. ↓Dosis de M, si fuese necesario.

### ANTINEOPLASICOS

• Ciclofosfamida		?		↑M	Possible toxicidad por M; riesgo más marcado con etopósido, paclitaxel, vinblastina y vincristina. ↓Dosis de M, si fuese necesario.
• Daunorubicina		?		↑M	
• Doxorubicina		?		↑M	
• Etopósido		++++		↑M	
• Paclitaxel		++++		↑M	
• Tamoxifeno		++		↑M	
• Vinblastina		++++		↑M	
• Vincristina		++++		↑M	

**CARDIOVASCULAR**

<p><b>Antiarrítmicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodarona</li> <li>• Disopiramida</li> <li>• Flecainida</li> <li>• Mexiletina</li> <li>• Propafenona</li> <li>• Quinidina</li> </ul>		<p>+++ +++ +++ +++ +++ +++</p>			<p>↑M ↑M ↑M ↑M ↑M ↑M</p>	<p>La administración de RI asociado a amiodarona, flecainida, propafenona y quinidina está <b>contraindicada</b>, por el riesgo elevado de arritmias cardíacas graves.</p> <p>La administración de RI asociado a disopiramida, mexiletina (y de SA asociado a quinidina), puede inducir toxicidad por M: arritmias cardíacas y otras RAM (hipotensión, efectos anticolinérgicos, insuficiencia cardíaca, náuseas, vértigos, etc.). ↓Dosis de M.</p>
<p><b>Antihipertensivos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxazosina</li> <li>• Losartan</li> </ul>		<p>? +</p>			<p>↑M ≠M</p>	<p>Posible toxicidad por M. ↓Dosis de M.</p> <p>Vigilar la toxicidad y la eficacia de ambos medicamentos.</p>
<p><b>Betabloqueantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acebutolol</li> <li>• Betaxolol</li> <li>• Metoprolol</li> <li>• Propranolol</li> </ul>		<p>? ? ++ ++</p>			<p>↑M ↑M ↑M ↑M</p>	<p>Posible toxicidad por M: sedación, hipotensión, bradicardia, bloqueo cardíaco. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p>
<p><b>Hipolipemiantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluvastatina</li> <li>• Gemfibrozilo</li> <li>• Lovastatina</li> <li>• Pravastatina</li> <li>• Simvastatina</li> </ul>		<p>? ? + + ?</p>			<p>↑M ↑M ↑M ↑M ↑M</p>	<p>Posible toxicidad por M: vértigos, cefalea, trastornos gastrointestinales. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p>

<b>Vasodilatadores</b>							
<b>Bloqueantes del calcio</b>							
• Amlodipino	++	++			↑M	Posible toxicidad por M: vértigo, cefaleas, rubefacción, arritmias cardíacas, edema periférico, hipotensión. ↓Dosis de M, si fuese necesario.	
• Diltiazem	++	++			↑M		
• Felodipino	++	++			↑M		
• Flunarizina	++	++			↑M		
• Isradipino	++	++			↑M		
• Lacidipino	++	++			↑M		
• Nicardipino	++	++			↑M		
• Nifedipino	++	++			↑M		
• Nimodipino	++	++			↑M		
• Nisoldipino	++	++			↑M		
• Nitrendipino	++	++			↑M		
• Verapamilo					↑M		
<b>Otros agentes cardiovascularres</b>							
• Digoxina		?			↑M		Posible toxicidad por M. ↓Dosis de M, si fuese necesario.
• Pentoxilfina		?			↑M		
<b>CORTICOSTEROIDES</b>							
• Dexametasona	++				↓IP	Asociación desaconsejada. Elegir otro corticosteroide, o si fuese necesario, ↑dosis de SA para mantener la eficacia antiviral.	
		++			↓IP y ↑M		
• Prednisona		+			↑M	Vigilar la toxicidad por M. ↓Dosis de M, si fuese necesario.	
<b>GASTROINTESTINALES</b>							

<b>Antieméticos</b>									
• Clorpromazina		++			↑M	Vigilar la toxicidad por M: hipotensión, sedación, efectos extrapiramidales, arritmias. ↓Dosis de M, si fuese necesario.			
• Metoclopramida		+			↓M	Vigilar la eficacia de M. ↑Dosis de M, si fuese necesario.			
• Ondansetron		+			↑M	Vigilar la toxicidad por M: cefalea, diarrea, estreñimiento, sedación. ↓Dosis de M, si fuese necesario.			
<b>Antilcerosos</b>									
• Cimetidina		?			↑M	Vigilar la toxicidad por M. ↓Dosis de M, si fuese necesario.			
• Lansoprazol		+			≠M	Vigilar la respuesta del paciente. Se desconoce si la interacción afecta la eficacia o la toxicidad de estos inhibidores de la bomba de protones.			
• Omeprazol		+			≠M				
<b>Otros medicamentos gastrointestinales</b>									
• Cisaprida	+++	+++	+++	+++	↑M	<b>Contraindicado:</b> riesgo elevado de arritmias cardíacas graves: prolongación del intervalo QT, torsades de pointes, y paro cardíaco.			
• Difenoxilato		+			↓M	Vigilar la eficacia de M. ↑Dosis de M, si fuese necesario.			
<b>HORMONAS</b>									
<b>Anidiabéticos</b>									
• Glipizida		?			≠M	Vigilar la respuesta del paciente. Se desconoce si la interacción afecta la eficacia o la toxicidad de estas sulfonilureas.			
• Glibenclamida		?			≠M				
• Tolbutamida		?			≠M				
<b>Anticonceptivos orales</b>									
• combinados		++		+	↓M	En tratamientos con RI o NE se aconseja utilizar otro método contraceptivo o ↑dosis de M. El IN se considera seguro y no requiere ajuste de dosis.			
• progestágenos solos (Medroxiprogesterona)		++		+	↓M				

## SISTEMA NERVIOSO

<p><i>Analgésicos AINES</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diclofenaco</li> <li>• Ibuprofeno</li> <li>• Indometacina</li> <li>• Ketoprofeno</li> <li>• Ketorolaco</li> <li>• Naproxeno</li> <li>• Nabumetona</li> <li>• Piroxicam</li> <li>• Sulfindaco</li> </ul>		<p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>?</p> <p>+++</p> <p>?</p>			<p>≠M</p> <p>≠M</p> <p>≠M</p> <p>↓M</p> <p>↓M</p> <p>↓M</p> <p>↑M</p> <p>↑M</p> <p>↑M</p>	<p>Vigilar la respuesta del paciente. Se desconoce si la interacción altera la eficacia o la toxicidad de estos AINES.</p> <p>Vigilar la eficacia de M. ↑Dosis de M, si fuese necesario.</p> <p>Vigilar la toxicidad por M. ↓Dosis de M, si fuese necesario. La administración concurrente de RI y piroxicam está <b>contraindicada</b>.</p>
<p><i>Analgésicos Narcóticos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alfentanilo</li> <li>• Fentanilo</li> <li>• Metadona</li> <li>• Petidina</li> <li>• Tramadol</li> </ul>		<p>+++</p> <p>+++</p> <p>?</p> <p>+++</p> <p>+++</p>			<p>↑M</p> <p>↑M</p> <p>↑M</p> <p>↑M</p> <p>↑M</p>	<p>Toxicidad por M: sedación extrema, depresión respiratoria. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p>
<p><i>Ansiolíticos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alprazolam</li> <li>• Clorazepato</li> <li>• Diazepam</li> <li>• Flurazepam</li> <li>• Midazolam</li> <li>• Triazolam</li> <li>• Zolpidem</li> </ul>	<p>+</p>	<p>+++</p> <p>+++</p> <p>+++</p> <p>+++</p> <p>+++</p> <p>+++</p>	<p>+++</p> <p>+++</p>	<p>+++</p> <p>+++</p>	<p>↑M</p> <p>↑M</p> <p>↑M</p> <p>↑M</p> <p>↑M</p> <p>↑M</p> <p>↑M</p>	<p>A excepción de la asociación de SA y triazolam, en la que se aconseja vigilar la toxicidad por M (y ↓dosis de M, si fuese necesario); la administración concurrente de las restantes asociaciones descritas está <b>contraindicada</b> por el elevado riesgo de extrema sedación y confusión.</p>
<p><i>Anticonvulsivantes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepina</li> </ul>	<p>++</p>			<p>++</p>	<p>↓IP</p>	<p>Vigilar la eficacia del IP. ↑Dosis de IP, si fuese necesario.</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clonazepam</li> <li>• Etosuximida</li> <li>• Fenobarbital</li> <li>• Fenitoina</li> </ul>	<p>++</p> <p>++</p> <p>++</p>	<p>++</p> <p>++</p> <p>++</p> <p>++</p>			<p>↓IP y ↑M</p> <p>↑M ↑M</p> <p>↓IP ↓IP</p> <p>↓IP y ≠M</p> <p>↓M ↓M</p>	<p>Vigilar la toxicidad por M: somnolencia, náuseas, vértigos, debilidad, cefalea. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p> <p>Vigilar la toxicidad por M. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p> <p>Vigilar la eficacia del IP. ↑Dosis de IP, si fuese necesario.</p> <p>Vigilar la eficacia del RI. ↑Dosis de RI, si fuese necesario. Monitorizar las concentraciones plasmáticas de M, especialmente para detectar ↑RAM.</p> <p>Vigilar la eficacia de M. ↑Dosis de M, si fuese necesario.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lamotrigina</li> <li>• Valproico</li> </ul>		<p>?</p> <p>?</p>			<p>↓M ↓M</p>	<p>Vigilar la eficacia de M. ↑Dosis de M, si fuese necesario.</p>

<p><b>Antidepresivos</b> <i>Inhibidores No Selectivos de la Recaptación de Monoamina</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amitriptilina</li> <li>• Clomipramina</li> <li>• Doxepina</li> <li>• Imipramina</li> <li>• Maprotilina</li> <li>• Nortriptilina</li> <li>• Venlafaxina</li> </ul>		<p>++ ++ ? ++ ++ ++ ++</p>				<p>↑M ↑M ↑M ↑M ↑M ↑M ↑M</p>	<p>Vigilar la toxicidad por M: sedación, confusión, efectos anticolinérgicos, arritmias cardíacas. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p> <p>Vigilar la toxicidad por M: vértigos, fatiga, cefalea. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p>
<p><b>Antidepresivos ISRS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluvoxamina</li> <li>• Paroxetina</li> <li>• Sertalina</li> </ul>		<p>? ++ ++</p>				<p>↑M ↑M ↑M</p>	<p>Vigilar la toxicidad por M: vértigos, efectos cardiovasculares. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p> <p>Vigilar la toxicidad por M: sedación y otros efectos sobre el SNC. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p> <p>Vigilar la toxicidad por M: somnolencia, vértigos, náuseas, xerostomía. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p>
<p><b>Antidepresivos Atípicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefazodona</li> <li>• Trazodona</li> </ul>		<p>++ ++</p>				<p>↑M ↑M</p>	<p>Vigilar la toxicidad por M: somnolencia, cefalea, náuseas, xerostomía, vértigos. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p>
<p><b>Antipsicóticos</b> <i>Fenotiazinas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clorpromazina</li> <li>• Perfenazina</li> <li>• Tioridazina</li> </ul>		<p>++ ++ ++</p>				<p>↑M ↑M ↑M</p>	<p>Vigilar la toxicidad por M: hipotensión, sedación, efectos extrapiramidales, arritmias. ↓Dosis de M, si fuese necesario.</p>

<p><i>Antipsicóticos</i></p> <p><i>Buirtfenonas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haloperidol</li> </ul>		++			↑M	Vigilar la toxicidad por M: hipotensión, sedación, efectos extrapiramidales. ↓Dosis de M, si fuese necesario.
<p><i>Antipsicóticos, Otros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clozapina</li> </ul>		+++			↑M	<b>Contraindicado:</b> riesgo elevado de sedación, vértigos e hipotensión, y probables trastornos hematológicos.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pimozida</li> </ul>	+++	+++	+++		↑M	<b>Contraindicado:</b> riesgo elevado de arritmias cardíacas graves: prolongación del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardíaco.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risperidona</li> </ul>		++			↑M	Vigilar la toxicidad por M: hipotensión, sedación, efectos extrapiramidales, arritmias. ↓Dosis de M, si fuese necesario.

#### OTROS MEDICAMENTOS Y SUSTANCIAS

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclosporina</li> </ul>		++			↑M	Monitorizar los niveles plasmáticos de M y vigilar la aparición de toxicidad: nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, trastornos neurológicos. ↓Dosis de M, si fuese necesario.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Codeína</li> </ul>		+			↓M	Vigilar la eficacia de M. ↑Dosis de M, si fuese necesario.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lidocaina</li> </ul>		+++			↑M	Vigilar la toxicidad por M: hipotensión, arritmias cardíacas. ↓Dosis de M, si fuese necesario.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prazosina</li> </ul>		? ?			↑M	Vigilar la toxicidad por M. ↓Dosis de M, si fuese necesario.

• Terazosina		++		↑M	Monitorizar los niveles plasmáticos de M y vigilar la aparición de toxicidad: nefrototoxicidad, trastornos hematológicos y neurológicos. ↓Dosis de M, si fuese necesario.
• Tacrolimus				↑M	Monitorizar los niveles plasmáticos de M y vigilar la eficacia de M. ↑Dosis de M, si fuese necesario.
• Teofilina		+++		↓M	Vigilar la toxicidad por M (hemorragias, hematomas) y realizar pruebas de coagulación. ↓Dosis de M, si fuese necesario.
• Warfarina		+++		↑M	Vigilar la eficacia de RI. ↑Dosis de RI, si fuese necesario.
• Tabaco		++		↓M	

Fuente: 20,42. Nota: Los espacios en blanco de la tabla han de interpretarse como ausencia de información, nunca como ausencia de interacción.

↑ : aumento de niveles plasmáticos.

↓ : disminución de niveles plasmáticos.

≠ : alteración de niveles plasmáticos.

\*: No comercializado actualmente en España.

CCr: Aclaramiento de creatinina.

RAM: reacciones adversas, toxicidad.

+++ : interacción de carácter grave.

++ : “ “ “ “ moderado.

+ : “ “ “ leve.

? : “ “ “ no especificado.

- : no existe interacción.

## **X. BIBLIOGRAFIA.**

- 1- The United States Pharmacopeial Convention. USP DI 1997. 17 th ed & Updates. Rockville: The Convention, 1997.
- 2- Costa JR et al. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1992.
- 3- Berkow R, editor. The Merck Manual. 16th ed. Rahway: Merck Research Laboratories, 1992.
- 4- Beverley P et al. Inmunología del SIDA. In: Adler MW. ABC del SIDA. 2ª ed. Barcelona: Ancora, 1988.
- 5- Mandell GL et al, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995.
- 6- Soriano V et al. Carga vírica y monitorización del tratamiento antirretrovírico. Rev Clin Esp 1996; 196(12): 872-7.
- 7- Plan Nacional sobre el SIDA de España. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Número 7. La infección por VIH y el papel de los laboratorios. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
- 8- Miró JM et al. Monitorización del tratamiento antirretroviral. Enf Infecc Microbiol Clin 1996; 14(supl 1): 44-50.
- 9- O'Brien WA et al. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4 lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. Ann Intern Med 1997; 126: 939-45.
- 10- Mellors JW et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997; 126: 946-54.
- 11- Plan Nacional sobre el SIDA de España. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Número 10. Tratamiento Antirretroviral (4ª edición). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
- 12- Soriano V et al. Carga vírica y monitorización del tratamiento antirretrovírico. Rev Clin Esp 1996; 196(12): 872-7.
- 13- Porcel MJ et al. La medicación antirretrovírica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Integr 1997; 30(8): 374-80.
- 14- Plan Nacional sobre el SIDA de España. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Número 6. Diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH en la infancia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.

- 15- Aguirrebengoa K et al. Análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa: utilidad en los pacientes adultos infectados por el HIV. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1996; 14(supl 1): 3-9.
- 16- Carpenter CCJ et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 1997; 277(24): 1962-9.
- 17- Informe del Grupo de Expertos de los NIH para definir los principios para el tratamiento de la infección por el VIH. 1997. [In Internet; junio 1997].
- 18- Lamivudine and stavudine: useful additions to the available nucleoside analogues. *Drugs Ther Perspect* 1996; 8(8): 1-6.
- 19- Plan Nacional sobre el SIDA de España. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Número 8. Tratamiento Antirretroviral del adulto (3ª edición). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
- 20- Drug Evaluations. In: Gelman CR et al, editors. *Drugdex® Information System*. Vol. 94. Englewood: Micromedex Inc, 1997.
- 21- Crowe S et al. Antiretroviral therapies for HIV. *Med J Aust* 1996; 164(5): 290-6.
- 22- Perry CM et al. Lamivudine. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV infection *Drugs* 1997; 53(4): 657-80.
- 23- Deeks SG et al. Comparison of three clinical guidelines for the use of antiretroviral therapies. *Formulary* 1997; 32(11): 1134-45.
- 24- Clotet B et al. Otros antirretrovirales. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1996; 14(supl 1): 15-9.
- 25- Nevirapine useful in combination HIV therapy *Drugs Ther Perspect* 1997; 9(4): 1-5.
- 26- More new drugs for HIV and associated infections. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39(994): 14-6.
- 27- Rubio R et al. Inhibidores de la proteasa del HIV. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1996; 14(supl 1): 10-4.
- 28- Moyle G et al. Current knowledge and future prospects for the use of HIV protease inhibitors. *Drugs* 1996; 51(5): 701-12.
- 29- Protease inhibitor class labeling warning for diabetes, hyperglycemia. *FDC Reports Pink Sheet Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology* 1997; 59(Jun): T&G 56, 16. (Abstract in *Inpharma CDROM Silver Platter®* 1993-1997 Jun; AN: 800541658).
- 30- New drugs for HIV infection. *Med Lett Drugs Ther* 1996; 38(972): 35-7.

- 31- Noble S et al. Saquinavir. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. *Drugs* 1996; 52(1): 93-112.
- 32- Lea AP et al. Ritonavir. *Drugs* 1996; 52(4): 541-6.
- 33- Perry CM et al. Nefinavir. *Drugs* 1997; 54(1): 81-7.
- 34- Nelfinavir: a new protease inhibitor for HIV infection. *Drugs Ther Perspect* 1997; 10(12): 7-9.
- 35- Centers for Disease Control and Prevention et al. Update: Provisional Public Health Service Recommendations for Chemoprophylaxis after Occupational Exposure to HIV. *MMWR* 1996; 45(22): 468-72.
- 36- Comisión de Infecciones del Hospital Virgen de las Nieves. Recomendaciones ante una exposición accidental al VIH en el medio laboral. Granada, (Diciembre) 1996.
- 37- Carpenter CCJ et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: recommendations of an international panel. *JAMA* 1996; 276(2): 146-54.
- 38- Gazzard BG et al. British HIV Association Guidelines for Antiretroviral Treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1997; 349(9058): 1086-92.
- 39- HIV infection: consensus on how to treat gradually emerging with the publication of more guidelines. *Drugs Ther Perspect* 1997; 9(11): 8-11.
- 40- Montaner JSG et al. Emerging International consensus for use of antiretroviral therapy. *Lancet* 1997; 349(9058): 1042.
- 41- Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection, the US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Federal Register. Draft Document. [In Internet].
- 42- Sanford JP et al. *The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy*. 6<sup>th</sup> ed. Vienna: Antimicrobial Therapy, 1997, p. 11720.

**Agradecemos la colaboración en la revisión de esta monografía a:**

*Jerónimo PACHÓN DÍAZ. Jefe de Servicio de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.*

*Luis ALIAGA MARTÍNEZ. Facultativo Especialista de Área. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.*

*Pompeyo VICIANA FERNÁNDEZ. Facultativo Especialista de Área. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*