

XI SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

DR. ROBERT T. SCHOOLEY

Epidemiología

Desde la identificación inicial de cinco casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en Los Angeles en 1981, el número de casos reportados ha aumentado en forma progresiva y la epidemia se ha diseminado hasta volverse una pandemia mundial.¹ Para 1995 se habían reportado a la Organización Mundial de la Salud 1.25 millones de casos de SIDA. Sin embargo, este número es significativamente menor al número real de casos en todo el mundo. De mayor significado son los datos que sugieren que alrededor de 20 millones de personas están infectadas con el principal agente etiológico del síndrome, el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Un retrovirus relacionado, el VIH-2, puede causar también SIDA, aunque por lo general es menos patogénico que el VIH-1. El VIH-2 se distribuye principalmente en Africa Occidental, aunque se han encontrado algunos casos en Estados Unidos. Alrededor de la mitad de todos los casos de infección por VIH-1 se localizan en la región sub-Sahara de Africa. Asia, con más de cinco millones de casos, es el continente en el que la infección se disemina con más rapidez. La epidemia continúa expandiéndose en Sudamérica, pero parece haber alcanzado una meseta en Norteamérica y en Europa.

El VIH-1 se transmite por contacto sexual íntimo, por contaminación por sangre y por transmisión vertical. La epidemiología mundial del VIH-1 es un reflejo directo de los patrones de transmisión del virus. La distribución de los casos de SIDA varía de una localización geográfica a otra, dependiendo de las rutas iniciales por las que se introdujo el VIH-1 a la población. En los Estados Unidos la epidemia se concentró al inicio en los varones homosexuales. El patrón epidemiológico observado al principio en los Estados Unidos ha evolucionado en forma continua desde los primeros años de la epidemia y es diferente a la de otras partes del mundo, en especial los países en vías de desarrollo. En los Estados Unidos la epidemia se concentró al inicio entre los hombres homosexuales y fue cambiando en forma gradual para incluir una mayor proporción de personas que adquirieron el VIH-1 por uso de drogas intravenosas o contacto heterosexual íntimo [*ver figura 2*]. El número de mujeres, afroamericanos e hispanicos infectados con el VIH-1 ha crecido también en forma constante. En los países en vías de desarrollo el virus se disemina principalmente por contacto heterosexual y afecta a ambos sexos en forma más equilibrada que en los países occidentales.

Figura 2a Epidemiología de la infección por VIH por etnias y comportamiento de riesgo	Figura 2b Epidemiología de la infección por VIH por etnias y comportamiento de riesgo
--	--

La eficacia de la transmisión del VIH-1 varía con la vía, la cantidad del virus y ciertas características fenotípicas del virus que no se han definido por completo. El contacto sexual es un modo relativamente ineficaz de transmisión. Se ha calculado que el riesgo de transmisión sexual hombre a hombre es de uno en 300, el de hombre a mujer es de uno en 500 y el de mujer a hombre es de uno en 1,000. Sin embargo, debe enfatizarse que algunas personas infectadas parecen ser mucho más eficaces que otras para transmitir el virus a sus parejas sexuales, mientras que algunas personas no se infectan a pesar de exposición intensa al virus por contactos sexuales íntimos sin protección.² Aunque los datos recientes sugieren que la resistencia al VIH-1 puede relacionarse en parte con la respuesta a reguladores de la respuesta inmunológica, como el receptor 5C-C quimocina, quizá también participen factores virales.³

Comparado con la transmisión sexual, el contacto con sangre y la transfusión de derivados de la sangre infectados son vías más eficaces de transmisión del VIH-1. Si no se emplea una medida antirretroviral, entre el 15 a 35 por ciento de los hijos de madres infectadas por el VIH-1 adquirirán el virus.⁴ Al inicio de la epidemia existía preocupación de que el virus pudiera transmitirse por contacto casual en el lugar de trabajo, escuelas u hospitales. Sin embargo, después de una década y media, la concentración continua del virus exclusivamente entre personas con los comportamientos de riesgo identificados al principio de la epidemia constituye una evidencia certera de que el VIH-1 no se transmite por contacto casual. Esta observación es una base importante para las decisiones públicas actuales.

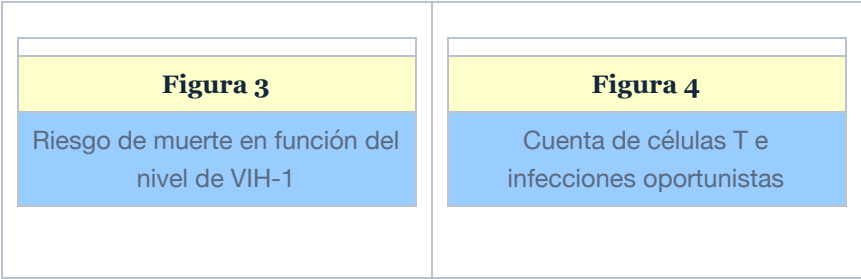
El conocimiento sobre los modos de transmisión del VIH-1 ha tenido un impacto importante sobre el tipo de diseminación del virus. La transmisión por contacto sexual íntimo ha disminuido mucho con el uso adecuado de preservativos.⁵ La transmisión del VIH-1 a través de sangre y sus derivados y de trasplante de órganos se ha eliminado casi por completo al no aceptar donadores de alto riesgo y emplear escrutinio serológico para VIH-1. Se calcula que en los Estados Unidos el riesgo de adquirir el VIH-1 después de recibir una unidad de sangre es de uno en 500,000.⁶ El uso de zidovudina (también conocida como AZT) en el periodo perinatal se asocia con una reducción aproximada del 67 por ciento en el riesgo de transmisión del VIH-1.⁷ Se calcula que la profilaxis posexposición con la zidovudina después de lesiones con agujas contaminadas reduce el riesgo de adquirir el VIH-1 hasta en un 80 por ciento.⁸

Manifestaciones clínicas e historia natural

El SIDA es la última fase de un proceso patológico que tiene una evolución promedio de una década. Las fases iniciales de la infección por el VIH-1 pueden ser subclínicas o asociarse con un síndrome semejante

a la mononucleosis caracterizado por una combinación de síntomas que pueden incluir fiebre, una erupción maculopapular fugaz, meningitis aséptica y linfadenopatía.^{9,10} Esta constelación de síntomas se observa en el 40 a 60 por ciento de los pacientes con infección primaria por VIH-1, y su identificación depende en mucho de la capacidad de sospecha por parte del médico. Cuando se observa, el síndrome de infección primaria suele presentarse cuatro a ocho semanas después de la adquisición del virus y se resuelve en forma espontánea en dos a cuatro semanas, después de lo cual la mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones clínicas durante un periodo de seis a 10 años.

A pesar del silencio clínico después de la infección primaria, ocurre replicación viral a gran velocidad.^{11,134} La velocidad de progresión de la enfermedad varía en cada persona y parece depender de factores tanto virales como del huésped. Las concentraciones en plasma del ARN del VIH-1 son muy predictivas de la velocidad de progresión inmunológica y clínica [ver figura 3].¹⁴ El grado de disfunción inmunológica se mide de la mejor forma por medio de la cuenta de células T CD4⁺. Al disminuir las células T CD4⁺ por debajo de 200 células/mm³, el riesgo de infecciones oportunistas asociadas al VIH-1 aumenta y el número de personas asintomáticas disminuye en forma progresiva [ver figura 4].



Se hace el diagnóstico formal de SIDA cuando la cuenta de células T CD4⁺ disminuye de 200 células/mm³ o cuando un paciente presenta la primera infección oportunista o neoplasia relacionada al SIDA. Sin embargo, esta distinción tiene poca relación con el tratamiento clínico y su utilidad principal es de tipo histórico y epidemiológico. Al progresar la infección por VIH-1 los pacientes tienen mayor riesgo de manifestaciones clínicas relacionadas en forma directa con la enfermedad, incluyendo encefalopatía por VIH-1 (también conocida como demencia por SIDA) y emaciación asociada al VIH-1. La muerte suele ser el resultado de la emaciación o de una infección o una neoplasia oportunistas.

Diagnóstico y evaluación clínica inicial

La infección por VIH-1 suele diagnosticarse después de un resultado positivo en la prueba serológica que fue realizada por alguna manifestación clínica o por factores de comportamiento de riesgo. El clínico debe conocer las manifestaciones clínicas iniciales y los comportamientos relacionados con la adquisición del virus para poder recomendar a los pacientes la prueba serológica de detección del VIH-1.

Los principales factores de riesgo de infección por VIH-1 son el contacto íntimo heterosexual u homosexual entre varones con una persona infectada y el uso de drogas por vía parenteral. Sin embargo,

es importante enfatizar que al progresar la epidemia en los Estados Unidos y afectar otros segmentos de la población además de las categorías de alto riesgo, ha sido necesario considerar otras situaciones en las que debe tenerse un alto índice de sospecha para sugerir la realización de la prueba de VIH-1. En algunos casos, como en un embarazo, se recomienda realizar la prueba en prácticamente todas las pacientes. Existe un menor riesgo con la exposición laboral en hospitales y ante el antecedente de transfusión sanguínea o trasplante de un órgano, en especial si el procedimiento tuvo lugar después de 1985, cuando se inició la prueba serológica en todas las unidades de sangre en los Estados Unidos. Los síntomas clínicos que justifican la realización de la prueba de VIH-1 incluyen cualquier infección oportunista que se asocie con VIH-1 (v.gr., neumonía por *Pneumocystis carinii*, criptococosis e infección por citomegalovirus [CMV]), neoplasias oportunistas (v.gr., sarcoma de Kaposi), o los signos llamados más suaves, como moniliasis oral o vaginal, leucoplasia peluda, herpes zoster (sobre todo en personas menores de 50 años), eccema de reciente aparición o que empeora o dermatitis seborreica en un adulto, o linfadenopatía o pérdida de peso. Las alteraciones de laboratorio que obligan a realizar una prueba de VIH-1 incluyen leucopenia inexplicable (en especial con linfopenia concomitante) y trombocitopenia. En ocasiones personas asintomáticas son diagnosticadas como con infección por VIH-1 cuando su prueba es positiva al donar sangre o cuando se someten al estudio para solicitar un seguro de vida. Las pruebas serológicas actuales, la mayoría de las cuales se basan en un ensayo inmunsorbente ligado a enzimas (ELISA) son muy sensibles y específicas para el VIH-1. Los resultados positivos con ELISA deben confirmarse por una segunda prueba, como Western blot, que detecta anticuerpos contra los antígenos específicos del VIH-1. Si el paciente ha tenido una exposición reciente la prueba serológica debe repetirse a las seis, 12 semanas y seis meses después de la exposición para dar suficiente tiempo para la posible seroconversión. Cuando se piensa en la posibilidad de infección primaria por VIH-1 durante el periodo de seroconversión, se recomienda buscar el antígeno p24 del VIH-1 o el ARN del mismo en plasma o suero. Esto permite la detección de la infección en el periodo llamado de ventana, antes de la aparición de anticuerpos contra el VIH-1.

Una vez que se establece el diagnóstico de infección por VIH-1, lo mejor es referir al paciente a un médico especializado en este padecimiento.¹⁵ La evaluación inicial debe incluir la revisión del estado clínico del paciente, consejo sobre el riesgo de transmitir la infección a otras personas, y la discusión sobre si debe realizarse prueba de VIH a otras personas que han tenido contacto íntimo con el paciente. Las dimensiones psicosociales de esta entrevista inicial son muy grandes, y deben incluir una evaluación del estado mental del paciente y del apoyo social disponible.

Deben investigarse en forma cuidadosa los síntomas y signos clínicos de infección por VIH-1, y se realiza una evaluación de laboratorio para determinar la severidad de la infección y el riesgo de reactivación de patógenos oportunistas [ver tabla 1]. Ciertas manifestaciones clínicas, incluyendo moniliasis oral o los síntomas generales importantes conocidos como síntomas B, sugieren una enfermedad más avanzada y propensión a progresión más rápida de la enfermedad. La cuenta de células T CD4⁺ es el indicador más útil de riesgo inmediato para infecciones oportunistas, mientras que el nivel de ARN de VIH-1 en el plasma es el mejor predictor de la velocidad de progresión clínica e inmunológica. El riesgo de infecciones oportunistas asociadas al VIH-1 aumenta en forma progresiva al disminuir la cuenta de

células T CD4⁺ a menos de 200 células/mm³ [ver figura 4]. Ciertos patógenos, como *P. carinii* y *Mycobacterium tuberculosis*, tienen más probabilidad de presentarse como manifestación inicial de la infección por VIH-1 con cuentas de células T CD4⁺ más altas (v.gr., alrededor de 200 células/mm³), mientras que otros patógenos, como CMV y *Toxoplasma gondii*, suelen encontrarse con cuentas de células TCD4⁺ más bajas (v.gr., 50 a 100 células/mm³). Debe enfatizarse que la ocurrencia de estas infecciones varía mucho de paciente a paciente, y que el riesgo de infecciones específicas aumenta en forma progresiva al empeorar la disfunción inmunológica. El riesgo de progresión de la enfermedad correlaciona en forma directa con la concentración de ARN del VIH- 1 en el plasma [ver figura 3]. Esta información pronostica suele ser de interés para el paciente y proporciona datos útiles para planear las estrategias iniciales de tratamiento antirretroviral [ver adelante, Tratamiento antirretroviral].

Tabla 1 Evaluación clínica inicial de las personas infectadas por VIH-1
Historia
• Pérdida de peso • Fiebre • Malestar • Fatiga
Signos
• Moniliasis oral o vaginal • Linfadenopatía • Sarcoma de Kaposi • Dermatitis seborreica o eccematosa • Hemorragias o manchas algodonosas en la retina
Evaluación de laboratorio
• Biometría hemática completa • Cuenta de plaquetas • Prueba de función hepática • Radiografía de tórax basal • Cuenta de células T CD4⁺ • Niveles en plasma de ARN de virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 • PPD con controles • Prueba serológica para <i>Toxoplasma gondii</i> • Prueba serológica para citomegalovirus • Prueba serológica para virus de hepatitis B • Prueba serológica para <i>Treponema pallidum</i>

Es importante establecer la presencia de patógenos (incluyendo *T. gondii*, *M. tuberculosis* y CMV) que pueden reactivarse si no se toman medidas preventivas al disminuir la función inmunológica. También deben investigarse patógenos que comparten vías de transmisión con el VIH-1, como *Treponema pallidum* y virus de la hepatitis B (VHB). Estos datos deben tabularse y ser parte de un flujograma que se usará para la toma de decisiones terapéuticas.

Vacunas y profilaxis para infecciones oportunistas

Las personas infectadas por el VIH-1 tienen mayor riesgo de infección por patógenos específicos virales, micóticos, bacterianos y micobacterianos. Muchos de estos patógenos pueden causar también infección en personas con inmunodeficiencia congénita, adquirida o inducida. En la mayoría de los casos de infección por VIH-1, los síndromes clínicos producidos por los patógenos oportunistas representan la reactivación de infecciones latentes adquiridas en etapas tempranas de la vida y que se vuelven asintomáticas al disminuir la inmunidad celular. Por lo tanto, la distribución de los síndromes clínicos en una población determinada depende en parte del reservorio de patógenos latentes en esa población. En los Estados Unidos, las infecciones oportunistas observadas con más frecuencia incluyen la neumonía por *P. carinii*, la infección por CMV, la infección diseminada por complejo *M. avium* y la encefalitis por *T. gondii*. La complicación neoplásica más común incluye el sarcoma de Kaposi y el linfoma de células B. La morbilidad por estas complicaciones se ha reducido mucho por el uso más agresivo de profilaxis primaria y secundaria (ver adelante) y la mejor capacidad de los clínicos para reconocer las manifestaciones clínicas tempranas, facilitando el tratamiento temprano eficaz de los individuos con infección inicial.

El tratamiento médico inicial de la infección por VIH-1 se determina principalmente por la fase de la enfermedad e incluye tratamiento antirretroviral [ver adelante, Tratamiento antirretroviral] y profilaxis contra las infecciones oportunistas por medio de vacunas y medicamentos. Las vacunas producen mejores respuestas inmunológicas en las personas con cuentas más altas de células T CD4⁺. Aunque los datos son insuficientes como para indicar un número específico de células T CD4⁺ por debajo del cual las vacunas pierdan su eficacia, el consenso de la mayoría de los investigadores es que la respuesta a las vacunas disminuye cuando las células T CD4⁺ son menos de 500 a 200/mm³. Ciertas vacunas de virus vivos atenuados, como la vacuna de polio oral y la de la vaccinia, no deben administrarse a las personas con infección por VIH-1.

Datos aislados muestran que el tratamiento antirretroviral se asocia con una mejor respuesta a la vacuna neumocócica, por lo que algunos clínicos recomiendan que si se piensa administrar esta vacuna en personas candidatas a tratamiento antirretroviral, la vacunación se posponga hasta cuatro a seis semanas después de iniciado el primero.¹⁶ Esta medida tiene la ventaja de bloquear cualquier inicio de replicación viral que pudiera asociarse con la activación de las células T inducida por la vacuna.^{17,18} Aunque faltan datos sobre eficacia clínica, la mayoría de los especialistas recomiendan el uso de vacuna neumocócica en

todos los pacientes no vacunados antes.

Algunos especialistas recomiendan que la vacunación contra la hepatitis B se reserve para los pacientes con mayor riesgo. La vacuna de la influenza es motivo de controversia por los datos que indican que la vacunación se asocia con un aumento transitorio en el ARN del VIH-1, aunque no se ha demostrado que este cambio implique algún riesgo. Debido a que la infección de la influenza puede tener un efecto más profundo y prolongado sobre los niveles del ARN del VIH-1 en el plasma, es aconsejable vacunar a las personas que puedan tener una respuesta inmunológica cubriéndolos con tratamiento antirretroviral.

La profilaxis contra patógenos oportunistas también es un componente importante del manejo del paciente. Los enfermos con prueba positiva para la prueba cutánea con derivado proteico purificado de tuberculina (PPD) deben recibir tratamiento profiláctico con isoniacida. Aunque las pruebas con PPD pueden ser falsas negativas en personas con infección por VIH-1 avanzada que residen en áreas donde el riesgo de tuberculosis es alto, no se recomienda el tratamiento profiláctico empírico. Se recomienda la profilaxis contra *P. carinii* en pacientes con historia de neumonía por este germen y cuyas cuentas de células T CD4⁺ sean menores de 200 células/mm³. La presencia de moniliasis oral, síntomas sistémicos B o ambos, es un dato predictor independiente de neumonía por *P. carinii* e indica la necesidad de instituir profilaxis primaria.¹⁹ También debe administrarse profilaxis contra *T. gondii* en personas infectadas por el VIH-1 que sean seropositivas para este organismo. Debido a que *T. gondii* rara vez causa encefalitis en personas con cuentas de células T CD4⁺ mayores de 50 células/mm³, la profilaxis debe retrasarse hasta las fases tardías del SIDA. El uso de trimetoprim sulfametoxazol para la profilaxis contra *P. carinii* proporciona también profilaxis contra *T. gondii*. Los datos sobre la eficacia del dapsona o atovaquone como agentes profilácticos son menos concluyentes.

La profilaxis primaria contra otros patógenos asociados al VIH-1 es más compleja, pero debe ser parte integral de la estrategia de tratamiento inicial. Se ha demostrado que la infección por complejo *M. avium* en pacientes con SIDA puede prevenirse en parte por el uso de rifabutina, claritromicina o azitromicina.^{20,22} La mayoría de los clínicos reservan estos agentes para personas con cuentas de células T CD4⁺ por debajo de 75 a 100 células/mm³. El uso de estos agentes aumenta el costo, complejidad y toxicidad del tratamiento de los pacientes con SIDA, en especial en la etapa de tratamiento de inhibidor de la proteasa del VIH-1, además de las interacciones medicamentosas [ver adelante, Tratamiento antirretroviral, Inhibidor de la proteasa del VIH- 1]. Además, el uso de macrólidos para profilaxis primaria puede inducir resistencia, con lo que estos agentes no serán útiles para el tratamiento de infecciones establecidas posteriores. Sin embargo, por lo menos uno de estos agentes (i.e., claritromicina) parece aumentar la supervivencia. La profilaxis primaria contra la infección por el complejo *M. avium* en pacientes con SIDA es cada vez más importante, y debe emplearse siempre que sea factible y el paciente la tolere.

Se comprobó que el tratamiento con ganciclovir disminuyó el riesgo de retinitis por CMV en un estudio aleatorio controlado con placebo en el que los pacientes fueron vigilados en forma prospectiva por oftalmólogos.²³ En otro estudio, en el que se vigiló a los pacientes de cerca (i.e., detectando molestias

clínicas visuales y no por oftalmoscopia indirecta), el ganciclovir no evitó los síntomas de enfermedad retiniana.²⁴ Debido al costo y toxicidad del ganciclovir, comparado con sus beneficios, en la actualidad no se recomienda la profilaxis contra CMV con este agente.

Enfoque clínico para el tratamiento antirretroviral

En algún momento fue posible ofrecer un flujograma relativamente simple para el uso de agentes antirretrovirales en el tratamiento de la infección por el VIH-1. Sin embargo, al aumentar el número de agentes antirretrovirales con toxicidad que no se superpone y al aumentar los perfiles de resistencia, el número de posibles combinaciones y secuencias de los medicamentos aumenta cada vez más rápido. Por lo tanto, no es una opción el seleccionar esquemas específicos comparando todas las combinaciones posibles con base en los estudios clínicos reportados. El uso adecuado de los agentes antirretrovirales requiere del conocimiento de los conceptos actuales sobre patogenia del VIH-1, de conocer las herramientas virológicas, inmunológicas y clínicas para estadificar la enfermedad, y de comprender a fondo la actividad, farmacología, toxicidad y resistencia de los agentes antirretrovirales autorizados y experimentales. Aunque no es adecuado el mismo esquema en todos los pacientes, varios principios generales pueden guiar al clínico en este aspecto del tratamiento del paciente.²⁵

El tratamiento antirretroviral no es necesario en todas las personas infectadas por el VIH-1. Sin embargo, gracias a una mejor apreciación del papel de la replicación viral en la patogenia de la infección por el VIH-1 y a la disponibilidad de mayor número de agentes menos tóxicos, en la actualidad se recomienda que una gran proporción de los pacientes infectados por VIH-1 sean tratados con agentes antirretrovirales. La mayoría de los especialistas recomiendan el tratamiento para todas las personas infectadas con cuenta de células T CD4⁺ menor de 500 células/mm³, aunque algunos difieren el inicio del tratamiento en personas con cuentas estables en el rango de 300 a 500 células/mm³ y menos de 5,000 copias/mm³ de ARN de VIH-1 en plasma. El mayor riesgo de progresión de la enfermedad para personas con cuentas celulares por arriba de 500 células/mm³ y 5,000 a 10,000 copias de ARN de VIH-1 en plasma sugiere que debe ofrecerse también quimioterapia antirretroviral a las personas asintomáticas en esta categoría, aunque no existen en la actualidad datos clínicos de estudios prospectivos que apoyen esta recomendación.

Varios estudios clínicos han demostrado que el monoterapia con zidovudina es inferior al monoterapia con didanosina (2',3'-dideoxinosina, también conocida como ddI) o la combinación de zidovudina y didanosina.²⁶⁻²⁸ Sin embargo, los esquemas fijos empleados en estos estudios reflejan el momento en que se planearon y realizaron estos estudios, en lugar del enfoque actual.

Cuando se inicia el tratamiento antirretroviral el objetivo en la mayoría de los casos es disminuir el número de copias de ARN de VIH-1 en plasma a menos de 500 copias/mm³. Este enfoque proporciona el máximo beneficio agudo en términos de reconstitución del sistema inmunológico y reducción de la progresión de la enfermedad, y es mucho más probable que retrase la aparición de variantes virales resistentes a los medicamentos que el enfoque previo, en el que los medicamentos se empleaban en

forma aislada y secuencial, con efectos antivirales subóptimos.

En general, el tratamiento debe comenzar con por lo menos dos agentes [*ver adelante*, Tratamiento antirretroviral]. Muchos clínicos recomiendan a la zidovudina y la lamivudina [(-)-2'-deoxi-3'-tiacitidina, también conocida como 3TC] como el esquema inicial de elección para la mayoría de los pacientes. Para los enfermos que no toleran la zidovudina, también es aceptable una combinación de didanosina y estavudina (2'-3'-didehidro-3'-deoxitimidina, también conocida como D4T). Para algunos pacientes es adecuado agregar un tercer agente al esquema inicial, esta decisión depende de varios factores, que son la fase de la enfermedad, la velocidad de progresión, la concentración inicial de ARN de VIH-1 en plasma y la respuesta virológica inicial al tratamiento. Las opciones para un tercer medicamento incluyen al indinavir, el ritonavir y el nevirapine. Los pacientes deben notificar sobre efectos tóxicos y avisar a su médico si tienen dificultades para cumplir con el tratamiento.

Independientemente del esquema que se emplee, todos los pacientes deben revisarse cuatro a seis semanas después del inicio del tratamiento, momento en el que el esquema debe intensificarse o modificarse si el paciente no lo está cumpliendo o si no se observa una reducción sustancial en los niveles de ARN de VIH-1 en el plasma. Aunque la mayor parte de la reducción en el nivel de ARN de VIH-1 en el plasma se observa en las primeras dos a tres semanas después del inicio del tratamiento, se presenta una fase terminal más lenta de reducción en la carga viral con varios de los esquemas de combinación. Por lo tanto, es adecuado tomar una decisión final sobre la utilidad del esquema terapéutico ocho a 16 semanas después de iniciado si se observa una reducción sustancial en la carga viral a las dos o cuatro semanas. Si no se presenta cambio o este es mínimo en el ARN del VIH-1 en plasma después de varias semanas de tratamiento, debe ponerse en duda el cumplimiento del mismo o suponer resistencia previa a uno o más medicamentos del esquema.

Una vez que el esquema inicial ha logrado un control adecuado de la replicación viral, los pacientes deben ser citados aproximadamente cada tres meses para evaluar toxicidad y pérdida del efecto antirretroviral, que se evidencia por la concentración en plasma del ARN del VIH-1. Debe enfatizarse que las vacunas y las infecciones intercurrentes pueden aumentar en forma transitoria el nivel de ARN del VIH-1 en plasma, y no deben tomarse decisiones terapéuticas con base en una sola determinación.^{17,18,29} Cuando se pierde el control de la replicación viral el clínico debe modificar el esquema, generalmente sustituyendo por lo menos dos medicamentos por agentes nuevos. Estos se eligen con base en la tolerancia y la posibilidad de reacción cruzada con el agente administrado antes. Aunque la progresión clínica y la pérdida de células T CD4⁺ se han usado como indicadores del fracaso del tratamiento antirretroviral, estos parámetros son menos sensibles que los parámetros virológicos y no deben usarse más como indicadores primarios de fracaso terapéutico.

El manejo de los esquemas retrovirales en las fases tardías del SIDA se complica por la mayor frecuencia de intolerancia y de interacción medicamentosa. Sin embargo, incluso en las fases tardías del SIDA, la mayoría de los pacientes pueden tratarse con uno o más medicamentos antirretrovirales. El tratamiento debe suspenderse si no se toleran los medicamentos por interacción con otros agentes que requiera el

paciente o si no puede demostrarse evidencia de actividad antirretroviral por técnicas de cuantificación del ARN del VIH-1 en el plasma.

Tratamiento antirretroviral

El interés en el papel del tratamiento antirretroviral para la infección por VIH-1 se renovó al conocer mejor la patogenia del SIDA. La infección por VIH-1 es un proceso dinámico caracterizado por niveles constantemente altos de replicación viral desde las fases iniciales de infección hasta las etapas tardías^{12,13,30}. Aunque aún deben definirse muchos de los mecanismos por los que la infección por VIH-1 causa disfunción inmunológica, estudios recientes in vivo de parámetros virales e inmunológicos en el contexto de intervenciones antirretrovirales más potentes han establecido con firmeza una relación directa entre la replicación viral, la depleción de células T CD4⁺ y el estadio clínico de progresión de la enfermedad.^{14,31} Estos estudios han demostrado que se crean diario 10¹⁰ viriones, aunado con la destrucción de alrededor de 10⁹ células T CD4⁺.¹⁴ Cuando se emplean los medicamentos de tal forma que permiten que continúe la replicación viral en presencia de presión selectiva, el nivel masivo de replicación viral y la velocidad de mutación causan una amplia diversidad del virus y la aparición de cepas resistentes a los medicamentos en días a meses después de iniciado el tratamiento.

Los agentes antirretrovirales están dirigidos contra dos enzimas virales principales: la transcriptasa inversa y la proteasa del VIH-1. Los agentes se han desarrollado bajo la suposición de que puede lograrse inhibición específica de estos pasos esenciales en el ciclo vital del virus sin un impacto significativo en el metabolismo de las células huésped. Los agentes dirigidos contra la enzima transcriptasa inversa viral incluyen a los análogos de nucleósido y a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI). También se ha desarrollado un grupo diverso de inhibidores de la proteasa (ver adelante).

ANALOGOS DE NUCLEOSIDO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Los análogos de nucleósido inhibidores de la transcriptasa inversa han demostrado ser una clase útil, aunque relativamente débil, de inhibidores de la replicación del VIH-1. En general, se observa una reducción en el nivel de ARN de VIH-1 en plasma de menos de 1 log₁₀ cuando se inician estos medicamentos como monoterapia en personas no tratadas antes.²⁶ Sin embargo, incluso este grado de reducción en la replicación viral se asocia con un aumento temporal en el número de células T CD4⁺ y, dependiendo de la población estudiada, un beneficio clínico moderado.^{32,34}

Zidovudina

La zidovudina se desarrolló al inicio, antes de la época del SIDA, como un posible agente antineoplásico. Se administra en dosis de 500 a 600 mg por vía oral diario en tres dosis divididas. Desde el punto de vista práctico, los pacientes pueden tomar dos tabletas de 100 mg por la mañana, una o dos al medio día y dos por la noche. En Europa el medicamento suele administrarse en dosis de 250 mg dos veces al día.

Farmacocinética La zidovudina se absorbe con rapidez por el tubo digestivo. Se acumula en los linfocitos, monocitos y otras células y debe fosforilarse dentro de la célula por enzimas de la célula huésped para formar su análogo trifosfato que es el que tiene actividad antiviral. Aunque la vida media en plasma de la molécula original es de menos de una hora, la vida media de seis horas del trifosfato de zidovudina en el compartimiento intracelular permite administrarla en intervalos de 8 a 12 horas. La zidovudina se glucoroniza por las enzimas hepáticas y se excreta en la orina.

Toxicidad El principal efecto tóxico que limita la dosis de la zidovudina es la supresión de la mielopoyesis y la eritropoyesis.³³ Se desarrolla macrocitosis de la serie eritrocítica con tanta regularidad durante las primeras seis a 12 semanas de tratamiento que el aumento en el volumen corpuscular medio puede tomarse como un indicador indirecto del cumplimiento del tratamiento. El desarrollo de anemia y granulocitopenia se relaciona con la dosis y la fase de la enfermedad, aunque algunas personas con fases tempranas de infección por VIH-1 pueden desarrollar anemia o granulocitopenia severas. La supresión de la médula ósea se exagera por el uso concomitante de otros medicamentos inmunosupresores, como ganciclovir y los antimetabolitos usados en el tratamiento de las complicaciones oncológicas asociadas al VIH-1.

Además de los efectos de la zidovudina sobre la médula ósea, el medicamento causa anorexia, cefalea o ambas en alrededor del 15 por ciento de los pacientes.³³ Estos efectos tóxicos se resuelven las primeras una a dos semanas de tratamiento en la mitad de los pacientes afectados. Sin embargo, en hasta el 10 por ciento de los pacientes los síntomas son tan molestos que obligan a suspender el medicamento. En general, los efectos adversos no justifican administrar medicamentos adicionales para intentar aliviarlos.

Se han notificado otros efectos adversos menos comunes de la zidovudina. Aunque muy raro, el más serio es la falla hepática, que puede ser mediada por un mecanismo semejante al de la fialuridina.³⁵ Debido a que esta complicación parece ocurrir con más frecuencia en pacientes con daño hepático previo, obesidad o ambos, han surgido dudas sobre si existe una verdadera relación causal entre el uso de zidovudina y la falla hepática. Sin embargo, los médicos que usan zidovudina y otros análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa deben estar al pendiente de este efecto tóxico y de su asociación con ciertas condiciones predisponentes.

Utilidad clínica El primer estudio clínico sobre la zidovudina para el tratamiento de la infección por VIH-1 se realizó con personas en fase avanzada y antes de la época de la profilaxis primaria y secundaria para las infecciones oportunistas asociadas al SIDA.^{32,33} En estas circunstancias, el medicamento tenía un impacto importante pero breve sobre la progresión de la enfermedad y la supervivencia del paciente.³² El tratamiento con zidovudina se asoció con aumento en las cuentas de células T CD4⁺, mejoría en la inmunidad mediada por células (evaluada por reacciones cutáneas de hipersensibilidad tardía) y un incremento importante en la progresión y mortalidad por la enfermedad. En estudios subsecuentes realizados en poblaciones más sanas durante la época de profilaxis contra *P. carinii*, el monoterapiamiento con zidovudina se asoció con beneficios clínicos más modestos.^{34,36-41} Aunque algunos investigadores han interpretado estos estudios como evidencia de que el uso de zidovudina no causa

beneficio clínico, los resultados son completamente compatibles con los nuevos conceptos sobre patogenia de la enfermedad. La zidovudina tiene una actividad antiviral relativamente modesta cuando se usa sola, y han surgido especies resistentes como resultado de la replicación viral persistente en presencia de transcripción inversa con errores.^{42,43} Estos estudios clínicos han demostrado que el monoterapiamiento con zidovudina retrasa la evidencia clínica de progresión de la enfermedad en pacientes sin tratamiento previo con cuentas de células T CD4⁺ por debajo de 500/mm³. La zidovudina también previene o revierte la encefalopatía por VIH o el complejo de demencia por SIDA.⁴⁴ Solo se han demostrado reducciones en la mortalidad en personas en las fases más tardías de la enfermedad.³² Se ha comprobado que los tratamientos que incluyen didanosina o combinaciones de zidovudina y didanosina o zalcitabina se asocian con evoluciones significativamente mejores que el monoterapiamiento con zidovudina. Por lo tanto, quedan pocas indicaciones para el uso de zidovudina como agente aislado.^{27,28}

Didanosina

La didanosina fue el segundo análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa que se evaluó.^{45,46} Al igual que la zidovudina, la didanosina surgió de un gran grupo de agentes potencialmente antineoplásicos que se habían desarrollado antes de que se descubriera el SIDA. La didanosina se dosifica por peso. Los pacientes de 60 kg o más deben recibir 200 mg dos veces al día, los que pesan menos de 60 kg deben recibir 125 mg dos veces al día.

Farmacocinética La didanosina se administra por vía oral como un profármaco inosina y está compuesto con un amortiguador dirigido al ácido gástrico por la labilidad de la dideoxiadenosina al ácido. La dideoxiadenosina se metaboliza a su derivado trifosfato en el compartimiento intracelular. Se fabrica como una tableta masticable que no todos los pacientes aceptan por ser de gran tamaño y consistencia firme; sin embargo, en la actualidad se cuenta ya con una tableta de menor tamaño. La absorción de la didanosina disminuye con los alimentos. El medicamento se administra dos veces al día. Los niveles en líquido cefalorraquídeo son de alrededor del 20 por ciento de los niveles séricos.

Toxicidad Los principales efectos tóxicos asociados con la didanosina son la pancreatitis y la neuropatía periférica.⁴⁵⁻⁴⁸ Estos efectos adversos se relacionan con la dosis y son más comunes en personas de edad avanzada. La neuropatía periférica asociada con didanosina suele ser reversible al suspender el medicamento. Muchos pacientes toleran su reanudación a dosis menor. Por desgracia, las personas que han sufrido neuropatía periférica tienen mayor riesgo de desarrollar esta complicación al recibir zalcitabina o estavudina.

La pancreatitis asociada con didanosina es potencialmente mortal. Ocurre con más frecuencia en pacientes con enfermedad avanzada, con diabetes y en enfermos que han tenido episodios previos de pancreatitis (en los que, por lo general, es mejor evitar este medicamento). La pancreatitis puede ocurrir en cualquier momento después del inicio del fármaco y con tal rapidez que la vigilancia regular de la amilasa o lipasa séricas no es útil para prevenir esta complicación.⁴⁷ Los pacientes que inician el tratamiento con didanosina deben ser advertidos sobre la posibilidad de neuropatía periférica y

pancreatitis y se les indicará suspender de inmediato el medicamento si se desarrolla neuropatía o dolor abdominal. Si se presenta dolor abdominal el paciente debe solicitar atención médica inmediata e investigarse la posibilidad de pancreatitis antes de reiniciar el tratamiento con didanosina.

Utilidad clínica La didanosina se ha evaluado en personas con manifestaciones moderadas a avanzadas de la infección por VIH-1.⁴⁵⁻⁵⁰ Muchas de estas investigaciones estudiaron a personas que habían usado antes zidovudina. Se demostró que la didanosina es superior a la zidovudina respecto a sus efectos antivirales e inmunomoduladores y confiere beneficios clínicos adicionales en pacientes que han usado zidovudina.^{45-48,50} Recientemente se ha demostrado que la didanosina es superior a la zidovudina en pacientes sin tratamiento previo y que tienen cuentas de células T CD4⁺ de 200 a 500/mm³.²⁷ Este estudio examinó pacientes que se encontraban en fases más tempranas de la infección por VIH-1 que los pacientes en un estudio previo en que la zidovudina pareció ser mejor que la didanosina como tratamiento inicial.⁴⁹ Las diferencias en estos dos estudios pueden atribuirse a la fase de la enfermedad (en vista de la fosforilación preferencial de la zidovudina en linfocitos activados) o a la mayor duración del estudio del *AIDS Clinical Trial Group 175* (lo que sugiere un efecto más duradero de la didanosina). Ambos estudios sugieren que la monoterapia con didanosina es una opción muy razonable como tratamiento inicial en personas en las que se elige monoterapia y que la mayoría de los enfermos tratados con zidovudina durante un periodo prolongado deben cambiar a didanosina o a un esquema de combinación.

Zalcitabina

La zalcitabina (también conocida como dideoxycitosina o ddC) es un análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa que tiene una potente actividad antirretroviral in vitro. Sin embargo, el aumento en la dosis está limitado por que causa neuropatía periférica, por lo que la zalcitabina solo se usa en esquemas de combinación o para el tratamiento de pacientes que no toleran o no responden a la zidovudina y a la didanosina. La zalcitabina se administra en dosis de 0.75 mg tres veces al día.

Farmacocinética La zalcitabina está disponible para administración oral y tiene una vida media intracelular de tres a cuatro horas como su derivado trifosfato, lo que es suficiente para poder administrarla tres veces al día.⁵¹ Su biodisponibilidad no se afecta de modo significativo con los alimentos.

Toxicidad La neuropatía periférica es el efecto tóxico más importante que limita la dosis de la zalcitabina. Esta complicación, que se relaciona con la dosis y la fase de la enfermedad, ocurre en dosis por debajo de las que tienen actividad antirretroviral máxima in vivo.⁵¹ Cuando el medicamento se suspende pronto la neuropatía suele ser reversible, después de la resolución de los síntomas muchos pacientes toleran el reinicio del medicamento en dosis menores. Pocos pacientes presentan evidencia subjetiva u objetiva de toxicidad por la zalcitabina diferente a la neuropatía periférica. Debido a su fórmula adecuada y al esquema de dosificación, la zalcitabina se ha usado mucho en personas con SIDA avanzado que no toleran otros agentes antirretrovirales.

Utilidad clínica Debido a la limitación en la dosis, la zalcitabina tiene muy poca utilidad como agente único. Se ha demostrado que es tan bueno o mejor que la didanosina en personas con SIDA avanzado que son intolerantes al tratamiento con zidovudina o en quienes la zidovudina ha fracasado.⁴⁷ Con pocas excepciones, el medicamento no debe usarse como agente único. Es posible que el tratamiento con zalcitabina como agente único cada vez se use menos al aparecer nuevos agentes terapéuticos.

Estavudina

Como la zidovudina, la estavudina es un análogo de la timidina con actividad antirretroviral significativa in vitro.⁵² El medicamento se ha probado en pacientes con infección moderada a avanzada, en especial en los que han usado zidovudina antes.⁵³⁻⁵⁵ La estavudina se administra de acuerdo con el peso del paciente. Las personas que pesan 60 o más kg deben iniciar con 40 mg de estavudina dos veces al día, mientras que las que pesan menos de 60 kg deben recibir 30 mg dos veces al día.

Farmacocinética La estavudina se absorbe bien después de su administración oral y tiene una vida media intracelular de 3.5 horas como su derivado trifosforilado, lo que permite administrarla tres veces al día.⁵³ El medicamento alcanza niveles en LCR que corresponden al 25 a 50 por ciento de la concentración en suero. Como con la zalcitabina, la dosis está limitada por la neuropatía periférica.

Toxicidad La neuropatía periférica, que se ha observado en alrededor del 15 por ciento de los pacientes que reciben estavudina, es el principal efecto adverso.⁵⁴⁻⁵⁶ Este efecto tóxico se relaciona con la dosis y se observa con más frecuencia en pacientes con infección avanzada por VIH-1 y en pacientes que han tenido ya neuropatía periférica asociada a otros análogos de nucleósido. La neuropatía periférica asociada a la estavudina es reversible si el medicamento se suspende pronto, alrededor de la mitad de los pacientes toleran reanudar el medicamento a la mitad de la dosis original. También se ha observado hepatitis como efecto adverso,^{54,55,57} que se presenta en la misma proporción de pacientes en los que se desarrolla la neuropatía periférica y casi siempre es reversible al suspender el medicamento.⁵⁷ Aunque ocurre hepatitis en una fracción significativa de pacientes, esta rara vez es grave si el medicamento se suspende al detectar elevaciones significativas en las enzimas hepatocelulares séricas. La estavudina causa macrocitosis de eritrocitos, pero rara vez se asocia con anemia.

Utilidad clínica La estavudina está indicada principalmente para usarse en pacientes con historia de exposición a la zidovudina. El estudio clínico más extenso que comparó la estavudina con la zidovudina en personas con tratamiento previo con zidovudina durante un promedio de 18 meses, la estavudina causó aumento en las células T CD4⁺, alrededor de 50 células/mm³ más que el tratamiento continuo con zidovudina. Existió una franca tendencia hacia la mejoría clínica, aunque la diferencia en la progresión de la enfermedad y la muerte entre los dos grupos de estudio no tuvo significado estadístico.^{55,57} El medicamento es muy bien tolerado por la mayoría de los pacientes y es más adecuado para quienes ya han usado zidovudina pero que no son candidatos a tratamiento combinado.

Lamivudina

La lamivudina es un agente que debe usarse principalmente en combinación con la zidovudina por las interacciones únicas entre estos dos medicamentos respecto a las mutaciones resistentes. La lamivudina se administra en dosis de 150 mg dos veces por día.

Farmacocinética La lamivudina tiene potente actividad antirretroviral in vitro y fue muy bien tolerada en los estudios clínicos iniciales de fase I.^{56,58} El medicamento se absorbe en forma rápida y completa después de su administración oral y, como en el caso de otros análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, se fosforila dentro de la célula a su derivado trifosforilado.

Toxicidad La lamivudina es muy bien tolerada por la mayoría de los pacientes. El medicamento puede asociarse con supresión de los elementos eritroides y mieloides de la médula ósea. Sin embargo, esta complicación se relaciona con la dosis y estadio de la enfermedad y se observa con menos frecuencia con la lamivudina que con la zidovudina.

Utilidad clínica La lamivudina fue muy bien tolerada en los primeros estudios clínicos.⁵³ El medicamento selecciona con rapidez las cepas virales resistentes tanto in vitro como in vivo al seleccionar una mutación en la posición 184 de la enzima transcriptasa inversa del VIH-1.^{58,59} Aunque la mutación en esta localización produce variantes virales que son muy resistentes a la lamivudina, el desarrollo de una mutación inducida por lamivudina en la posición 184 compromete la capacidad del virus para hacer mutaciones simultáneas que se asocian con resistencia a la zidovudina.⁶⁰ Se han observado también mutaciones que antagonizan el desarrollo simultáneo de resistencia a dos o más agentes antirretrovirales con la didanosina y la zidovudina, y éstas se denominan mutaciones supresoras.⁶¹ Debido a estas mutaciones supresoras, el tratamiento combinado con lamivudina y zidovudina causa aumento en la cuenta de células T CD4⁺ y una reducción más importante y prolongada en la carga viral que el tratamiento con zidovudina sola.^{62,63} Este aumento importante en la magnitud y duración del indicador de respuesta, aunado con el hecho de que la lamivudina es muy bien tolerada, ha ocasionado que se acelere la autorización de la lamivudina para emplearse en combinación con zidovudina en personas infectadas por el VIH-1. Este tratamiento combinado está actualmente bajo evaluación en estudios clínicos que examinan sus posibles beneficios clínicos. Con base en los indicadores de respuesta, la combinación de zidovudina y lamivudina es el esquema preferido en pacientes infectados por VIH-1 sin tratamiento previo.

INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa son una clase de inhibidores de la replicación del VIH-1 de estructura diversa que se desarrollaron al evaluar medicamentos en busca de actividad contra la transcriptasa inversa del VIH-1.⁶⁴⁻⁶⁹ Los INNTI, incluyendo el nevirapine y el de lavirdine, tienen actividad antirretroviral importante in vitro e in vivo y generan con rapidez variantes virales con sensibilidad significativamente reducida.⁷⁰⁻⁷³ Pudo demostrarse actividad antirretroviral sostenida en un

grupo de pacientes que recibió dosis altas de nevirapine, lo que sugiere que al aumentar las concentraciones mínimas puede prolongarse la actividad antirretroviral.⁷² Sin embargo, un estudio reciente de delavirdine, en el que la dosis del medicamento se ajustó según la concentración en plasma, indicó que esta medida no evitó la aparición de resistencia.⁷⁴ La rápida aparición de resistencia a estos medicamentos cuando se usan en forma aislada enfatiza la necesidad de administrarlos en combinación. El uso de nevirapine con zidovudina y didanosina ha demostrado tener actividad antiviral e inmunológica sostenida y prolongada in vivo.⁷⁵ Este dato ha permitido acelerar la autorización del nevirapine para usarse en combinación con otros agentes antirretrovirales.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH-1

El VIH-1 codifica una aspartil proteasa, un homodúmero compuesto de dos segmentos de 99 aminoácidos que fragmenta las poliproteínas del VIH-1 que se sintetizan en fase temprana para formar sus componentes funcionales.

En ausencia de este proceso de proteólisis se sintetizan partículas virales no infecciosas y se rompe el ciclo de replicación. Más de una docena de investigadores han desarrollado potentes inhibidores de la proteasa del VIH-1, que ha demostrado ser un blanco excelente para los intentos de diseñar agentes terapéuticos con base en aspectos estructurales.⁷⁶⁻⁸⁴ Los primeros inhibidores de la proteasa que se desarrollaron eran poco solubles en solución acuosa y, por tanto, su biodisponibilidad era mínima. Sin embargo, repeticiones sucesivas del diseño molecular han originado una serie de compuestos que inhiben la proteasa del VIH-1 en concentraciones nanomolares y que son bastante biodisponibles.⁸⁵⁻⁸⁷ Estos inhibidores de la proteasa tienen potente actividad antirretroviral in vivo y en general son bien tolerados.⁸⁵⁻⁹¹ Se han demostrado reducciones agudas en las concentraciones de ARN de VIH-1 en plasma en cifras cercanas a 1.5 a 2.0 log₁₀ después del inicio de tratamiento con los inhibidores de la proteasa saquinavir, indinavir, ritonavir y nelfinavir.⁸⁷⁻⁹⁰

Saquinavir

El saquinavir fue el primer inhibidor de la proteasa con desarrollo clínico amplio. Es uno de los inhibidores más activos de la replicación in vitro del VIH-1 dentro de su clase⁷⁷⁻⁸³ y ha sido bien tolerado en los estudios clínicos.^{89,91} El principal reto para el desarrollo del saquinavir ha sido la limitación muy severa de la biodisponibilidad impuesta por el extenso metabolismo hepático de primer paso.⁹¹ La dosis recomendada en la actualidad es de 1,800 mg/día; sin embargo, cuando el medicamento se administra en dosis mayores se han demostrado efectos antivirales in vivo del mismo orden de magnitud que los logrados con indinavir y ritonavir.⁸⁹ Debido a la biodisponibilidad relativamente limitada y a la muy difícil síntesis que complica el desarrollo comercial del medicamento, sus primeras aplicaciones clínicas se han dirigido al tratamiento combinado. Se ha demostrado que el saquinavir aumenta y prolonga los efectos antivirales y el beneficio inmunológico de la zidovudina y la zalcitabina.^{92,93} En un estudio clínico terminado recientemente y aún no publicado, se demostró que la combinación de saquinavir y zalcitabina produjo mayor reducción en la morbilidad y mortalidad en un grupo de pacientes tratados antes con

zidovudina y con enfermedad avanzada, comparando saquinavir o zalcitabina solos. En la actualidad se desarrolla una forma alternativa de saquinavir que aumenta la biodisponibilidad por vía oral de cuatro hasta el 20 por ciento. La fórmula de primera generación del saquinavir fue autorizada con rapidez por la *Food and Drug Administration* de los EUA en noviembre de 1995.

Indinavir

El indinavir también es muy activo in vitro, pero su biodisponibilidad es mucho mayor que la del saquinavir. En los estudios clínicos de fase I, el medicamento causó reducciones agudas en los niveles de ARN de VIH-1 de 2 log₁₀, con un aumento significativo en la cuenta de células T CD4⁺ incluso en pacientes con tratamiento previo extenso.⁸⁶ En muchos pacientes el indinavir se asocia con hiperbilirrubinemia transitoria que se parece a la causada por el síndrome de Gilbert. Esta complicación es reversible y no es dosis dependiente. El principal efecto tóxico dependiente de dosis es la formación de cálculos renales asociados con hematuria, y se ha demostrado que el medicamento es uno de los componentes de los cálculos. Aunque esta complicación se presentó en hasta el 15 por ciento de los pacientes en los estudios en fase I, la mayor atención a una hidratación constante disminuyó la incidencia de nefrolitiasis en experiencias posteriores. El indinavir tiene sinergismo in vitro con los análogos de nucleósido inhibidores de la transcriptasa inversa. La combinación de indinavir, zidovudina y lamivudina es especialmente potente y causó reducciones en los niveles de ARN del VIH-1 en plasma a niveles por debajo de los detectables en el 90 por ciento de los enfermos que participaron en un estudio y que habían recibido antes solo zidovudina.⁹⁴ El indinavir fue autorizado en forma rápida por la FDA en 1996.

Ritonavir

El ritonavir es un potente inhibidor de la proteasa del VIH-1 que es muy biodisponible y que ha demostrado tener actividad antirretroviral significativa en los estudios clínicos de fase I.^{87,88} El medicamento es líquido y su sabor no es agradable, pero por lo demás es bien tolerado. El ritonavir fue el primer inhibidor de la proteasa que demostró beneficios clínicos, con un reporte de disminución en la mortalidad y progresión de la enfermedad en un grupo de personas con infección avanzada por VIH-1.⁹⁵ El ritonavir fue autorizado en forma rápida por la FDA en 1996.

Resistencia a los medicamentos antirretrovirales

Debido a la alta velocidad de la replicación viral, la naturaleza tan propensa a errores de la transcriptasa inversa del VIH-1 y la incapacidad de los agentes antirretrovirales actualmente disponibles para inhibir por completo la replicación del VIH-1, la aparición de resistencia a los medicamentos antirretrovirales ha sido la consecuencia inevitable de la exposición a los medicamentos. La primera demostración de variantes virales con menor sensibilidad a la zidovudina se realizó en 1989.^{42,43} Desde entonces, se han demostrado variantes virales resistentes a todos los otros agentes antirretrovirales en uso.

Los mecanismos moleculares por los que el virus desarrolla resistencia a los agentes quimioterápicos antirretrovirales son diversos y complejos. En el caso de la zidovudina, la resistencia se desarrolla por fases, requiriéndose múltiples mutaciones para conferir un nivel alto de resistencia.^{42,43,96} Como podría esperarse por el tamaño en aumento del reservorio viral en replicación al avanzar la enfermedad, la resistencia tiende a desarrollarse más rápido en personas con infección más avanzada. Sin embargo, la velocidad a la que se desarrolla resistencia varía mucho de un paciente a otro.⁹⁷ La cinética del desarrollo de resistencia es específico del medicamento. En general, se desarrolla resistencia a los INNTI con mucho más rapidez que a los análogos de nucleósidos, aunque la lamivudina es una clara excepción.^{59,71,86,98-101} Se ha reportado resistencia a la didanosina y a la zalcitabina, pero esta parece ocurrir con menos regularidad que en el caso de la zidovudina.^{100,101} La resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH-1 se desarrolla a una velocidad que es intermedia entre la observada en los análogos de nucleósido y los INNTI.^{86,89} Los estudios moleculares sugieren que el desarrollo de resistencia in vivo puede ser un reflejo tanto de selección de variantes preexistentes como de evolución de especies resistentes.¹⁰² La flexibilidad del VIH-1 en presencia de presión selectiva se ejemplifica mejor por la multiplicidad de mutaciones que el virus puede incorporar en presencia de múltiples medicamentos.

Ciertas adaptaciones moleculares parecen conferir al virus una desventaja selectiva significativa.¹⁰³ Bajo ciertas circunstancias, estas interacciones moleculares parecen ser muy desventajosas para el virus, ocasionando mutaciones supresoras. Esto constituye la justificación para combinar el tratamiento seleccionando agentes específicos que participen en este mecanismo. Se han demostrado estas interacciones con las combinaciones de zidovudina y didanosina, zidovudina y lamivudina y zidovudina y ciertos INNTI. Por desgracia, estas interacciones solo son relativas, el virus al final desarrolla variantes moleculares novedosas que le permiten tener resistencia simultánea a los agentes de la combinación, superando las interacciones de las mutaciones supresoras.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

La resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH-1 también es compleja, incluyendo múltiples mutaciones que confieren un incremento gradual en la resistencia. La resistencia puede desarrollarse con más rapidez si el medicamento se administra a una dosis justo por encima de la requerida para producir una actividad antiviral máxima rápida. Los estudios de fase I de los inhibidores de la proteasa del VIH-1 han demostrado que se desarrolla resistencia con más lentitud si el virus se expone al inicio a concentraciones altas del medicamento, y no si se emplean al inicio dosis menores que después se aumentan.⁸⁶ Aunque el análisis genotípico y fenotípico de las variantes resistentes a los inhibidores de la proteasa indican una superposición significativa entre los medicamentos de esta clase en términos de resistencia, también existen diferencias. El grado en el que la resistencia cruzada complica el uso clínico de estos agentes no se ha definido aún.

Las implicaciones clínicas de la resistencia también son complejas. En el caso de los INNTI, existe una correlación estrecha entre la aparición de variantes resistentes y la pérdida de actividad antiviral en vivo.^{13,71,73} Con los análogos de nucleósido, en especial con la zidovudina, y los inhibidores de la proteasa, en los que se requieren múltiples mutaciones para lograr un nivel alto de resistencia, la relación entre los cambios genotípicos y fenotípicos del virus asociados con resistencia y la pérdida de la actividad antiviral

es mucho menos directa.^{42,62,86} La resistencia a un agente antirretroviral puede producir también otros cambios en el virus que tienen un impacto independiente sobre su comportamiento. Por ejemplo, la resistencia a la zidovudina se asocia con enfermedad más rápidamente progresiva, incluso en personas que son tratadas con otros agentes, como la didanosina. Esto sugiere que el fenotipo resistente da al virus cualidades patogénicas adicionales.¹⁰⁷ Por otro lado, variantes virales que son 100 a 1000 veces menos sensibles a la lamivudina parecen replicarse con menos fuerza in vivo que la cepa parenteral, lo que sugiere que la mutación en la posición 184 podría dar al virus una desventaja selectiva.⁶² Estos factores, aunados con el costo de las pruebas de sensibilidad y la poca capacidad para extrapolar los resultados de sensibilidad in vitro a la situación in vivo, han contribuido a que la mayoría de los expertos concluyan que las pruebas de sensibilidad in vitro no son adecuadas para su aplicación general en el tratamiento clínico de los pacientes. Sin embargo, datos recientes sugieren que el incremento en la prevalencia de las variantes virales resistentes (incluso en pacientes sin tratamiento previo) y las mejoras en la tecnología, hacen posible que las pruebas de sensibilidad se vuelvan parte del tratamiento clínico durante los próximos años.¹⁰⁸

Prevención de la transmisión perinatal del VIH-1

La demostración de que el tratamiento con zidovudina disminuye el riesgo de transmisión perinatal en 67 por ciento es uno de los adelantos más importantes en el tratamiento antirretroviral.⁷ En este estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, la administración por vía oral de zidovudina en el periodo prenatal e intravenosa en el momento del parto para la madre y oral para el producto redujo la posibilidad de transmisión del VIH-1 del 25 al ocho por ciento, con poca o ninguna toxicidad para la madre o el niño. Aunque varios estudios han indicado que existe un mayor riesgo de transmisión del VIH-1 por madres con enfermedad más avanzada y niveles más altos de ARN del VIH-1 en plasma, el efecto de la zidovudina para reducir la transmisión no pareció estar mediada por su efecto sobre los niveles de ARN del VIH-1 en plasma materno. Además, no existió un umbral por debajo del cual no ocurriera transmisión del VIH-1. Por lo tanto, debe administrarse tratamiento antirretroviral en todas las mujeres embarazadas infectadas por VIH-1 y sus productos. Estudios en progreso están investigando la posibilidad de que un tratamiento más agresivo pueda reducir aún más la transmisión perinatal, y también se elaboran recomendaciones para mujeres que han sido tratadas con zidovudina y que pueden ser portadoras de variantes del virus resistentes a este medicamento.

Prevención de la transmisión nosocomial del VIH-1

El riesgo global de adquirir el VIH-1 después de una exposición percutánea con un instrumento filoso contaminado con secreciones corporales infectadas es de uno en 300.⁸ El riesgo aumenta cuando la lesión tuvo lugar con una aguja con luz, cuando fue con un instrumento que estaba colocado en una cavidad corporal (v.gr., una arteria o vena) y cuando la lesión es más severa que un simple piquete con aguja. En un estudio retrospectivo de casos y controles, el uso de zidovudina después de la exposición percutánea se asoció con una reducción del 80 por ciento del riesgo de transmisión del VIH-1.⁸ Estos datos han causado que los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades en los EUA revisen sus

recomendaciones para sugerir que el riesgo de adquirir el VIH-1 puede estratificarse según el tipo de lesión y que para todas las exposiciones significativas debe emplearse quimioprofilaxis de inmediato por lo menos con dos agentes a los que exista poca probabilidad de que el virus sea resistente [*ver tabla 2*].¹⁰⁹

Tabla 2 Tratamiento antirretroviral de las exposiciones percutáneas a materiales infectados por VIH-1

<i>Tipo de exposición</i>	<i>Material*</i>	<i>Profilaxis antirretroviral⁺</i>	<i>Esquema antirretroviral⁺⁺</i>
Percutánea	Sangre [§]		
	Riesgo muy alto	Recomendarla	Zidovudina más lamivudina más indinavir
	Riesgo aumentado	Recomendarla	Zidovudina más lamivudina con o sin indinavir [¶]
	No riesgo aumentado	Ofrecerla	Zidovudina más lamivudina
	Líquidos con sangre visible u otros líquidos potencialmente infecciosos [¶] , o tejidos	Ofrecerla	Zidovudina más lamivudina
	Otros líquidos corporales (v.gr., orina)	No indicada	-
Mucosa	Sangre [§]	Ofrecerla	Zidovudina más lamivudina con o sin indinavir [¶]
	Líquidos con sangre visible u otros líquidos potencialmente infecciosos [¶] , o tejidos	Ofrecerla	Zidovudina con o sin lamivudina
	Otros líquidos corporales (v.gr., orina)	No indicada	-
Piel con riesgo aumentado**	Sangre [§]	Ofrecerla	Zidovudina más lamivudina con o sin indinavir [¶]
	Líquidos con sangre visible u otros líquidos potencialmente infecciosos [¶] , o tejidos	Ofrecerla	Zidovudina con o sin lamivudina
	Otros líquidos corporales (v.gr., orina)	No indicada	-

*Cualquier exposición a virus de inmunodeficiencia humana (VIH) concentrado (v.gr., en un laboratorio de investigación o en un servicio de producción) se trata como una exposición percutánea a sangre con muy alto riesgo..

⁺*Se recomienda*-Debe aconsejarse al trabajador profilaxis posexposición (PPE) además de orientación. *Se ofrece*- Debe ponerse a su disposición la profilaxis junto con orientación. *No indicada*-No debe administrarse PPE porque no existe exposición ocupacional al VIH.

⁺⁺Esquemas: zidovudina, 200 mg. tres veces al día, lamivudina 150 mg. dos veces al día, indinavir, 800 mg. tres veces al día. (Si no se dispone de indinavir, puede usarse saquinavir, 600 mg. tres veces al día). La profilaxis se administra durante cuatro semanas. Para mayor información para prescribir buscar en el paquete del medicamento.

[§]*Riesgo muy alto*-Tanto la exposición a una cantidad importante de sangre (v.gr., una herida profunda con una aguja con luz hueca que estaba colocada en una vena o arteria del paciente, en especial con inyección de sangre del paciente) como la exposición con sangre que tenga títulos altos de VIH (v.gr., en un paciente con enfermedad retroviral aguda o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida en fase terminal. Puede considerarse la carga viral, aunque su uso en relación con la PPE no ha sido evaluado aún). *Riesgo aumentado*-Exposición a un volumen importante de sangre o a sangre con título alto de VIH. *No riesgo aumentado*-No hay exposición a un volumen importante de sangre ni a sangre con títulos altos de VIH (v.gr., lesión con una aguja sólida de sutura contaminada con sangre de un paciente con infección por VIH asintomática).

[\] Puede no justificarse la posible toxicidad por un medicamento adicional.

[¶] Incluye semen, secreciones vaginales y líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico.

^{**} Para la piel el riesgo está aumentado en exposiciones con títulos altos de VIH, contacto prolongado, un área extensa o un área en la que la integridad de la piel esté visiblemente comprometida. Para las exposiciones de la piel sin riesgo aumentado, el riesgo de toxicidad del medicamento supera los beneficios de la PPE.

Reconocimientos

Tabla 2 Reimpresión de "Update": Provisional Public Health Service Recommendations for Chemoprophylaxis after Occupational Exposure to HIV," en *Morbidity and Mortality Weekly Report* 45:468, 1996.

Figura 2 Marcia Kammerer. Datos cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention.

Figura 3 Marcia Kammerer. Datos de "Prognosis in HIV-1 Infection Predicted by the Quantity of Virus in Plasma," por J.W. Mellors, C.R. Rinaldo, Jr., P. Gupta, y cols. *Science* 272:1167, 1996.

Figura 4 Marcia Kammerer.

Bibliografía

1. A cluster of Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. MMWR 31:305,1982
2. Detels R, Lin Z, Hennessey K, et al: Resistance to HIV -1 infection. J Acquir Immune Defic syndr 7:1263,1994
3. Paxton WA, Martin SR, Tse D, et al: Relative resistance to HIV infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposure. Nat Med 2:412, 1996
4. Boyer PJ, Dillon M, Navaie M, et al: Factors predictive of maternal-fetal transmission of HIV-1. JAMA 271:1925,1994
5. Johnson AM: Condoms and HIV transmission. N Engl J Med 331:391,1994
6. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al: The risk of transfusiontransmitted viral infections. N Engl J Med 334:1685, 1996
7. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al: Reduction of maternal-fetal transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 331:1173, 1994
8. Case control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood-France, United Kingdom, and United States, January 1988-August 1994. MMWR 44:929, 1995
9. Ho DD, Sarngadharan MG, Resnick L, et al: Primary human T-lym- photropic virus type III infection. Ann Intern Med 103:880,1985
10. Cooper DA, Gold J, MacLean P, et al: Acute AIDS retrovirus infection: definition of a clinical illness associated with seroconversion. Lancet 1:537,1985
11. Ho DD, Moudgil T, Alam M: Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. N Engl J Med 321:1621, 1989

12. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373:123, 1995
13. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 373:117,1995
14. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, et al: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167, 1996
15. Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, et al: Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med* 334:701, 1996
16. Rinaldo C, Huang X-L, Piazza P, et al: Augmentation of cellular immune function during the early phase of zidovudine treatment of AIDS patients. *J Infect Dis* 164:638, 1991
17. Staprans SI, Hamilton BL, Follansbee SE, et al: Activation of viral replication after vaccination of HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 182:1727,1995
18. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, et al: Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 334:1222,1996
19. Phair J, Muñoz A, Detels R, et al: The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 322:161, 1990
20. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al: The effect of MAC and its prevention on survival in patients with advanced HIV infection. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20,1995
21. Moore RD, Chaisson RE: Survival analysis of two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex in AIDS. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and

Chemotherapy, San Francisco, September 17-20, 1995

22. Benson CA, Cohn DL, Williams P, et al: A phase III prospective, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of clarithromycin (CLA) vs. rifabutin (FBT) vs. CLA+RBT for prevention of *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease in HIV⁺ patients with CD4 counts $\leq$ 100 cells/ μ l. Program and Abstracts of the 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, January 28-February 1, 1996
23. AIDS Clinical Trial Group ganciclovir study. Program and Abstracts of the 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related infections, Washington, DC, January 29-February 1, 1995
24. CPCRA ganciclovir study. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20, 1995
25. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al: Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. JAMA 276:146, 1996
26. Schooley RT, Ramirez-Ronda C, Lange JMA, et al: Virologic and immunologic benefits of initial combination therapy with zidovudine and zalcitabine or didanosine compared with zidovudine monotherapy. J Infect Dis 173:1354, 1996
27. Hammer S, Katzenstein D, Hughes M, et al: Nucleoside monotherapy (MT) versus combination therapy (CT) in HIV infected adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in persons with CD4 cell counts 200-500/mm³. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20, 1995
28. Yeni P on Behalf of the international Coordinating Committee: Preliminary results of the European/ Australian delta trial: based on data up to 31st May, 1995. Fifth European Conference of Clinical Aspects and Treatment of AIDS. Copenhagen, Denmark, September 26-29, 1995
29. Schacker T, Shaughnessey M, Barnum G, et al: Reactivation of HSV2 in HIV infected persons is associated with increased levels of plasma HIV RNA. Program and Abstracts of the 35th interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20, 1995

30. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al: HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 271:1582, 1996
31. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al: Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 334:426, 1996
32. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al: The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 317:185, 1987
33. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al: The toxicity of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 317:192, 1987
34. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al: Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 322:941, 1990
35. Baruch A: Severe toxicity of zalcitabine. *N Engl J Med* 334:1135, 1996
36. Fischl MA, Richman DD, Hansen H, et al: The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 112:727, 1990
37. Hamilton JD, Hartigan PM, Simberloff MS, et al: A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection: results of the Veterans Affairs Cooperative study. *N Engl J Med* 326:437, 1992
38. Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al: A comparison of immediate with deferred zidovudine therapy for asymptomatic HIV-infected adults with CD4 cell counts of 500 or more per cubic millimeter. *N Engl J Med* 333:401, 1995

39. Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al: The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection: prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. *JAMA* 272:437, 1994
40. Cooper DA, Gatell JM, Kroon S, et al: Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell counts greater than 400 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 329:297, 1993
41. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet* 343:871, 1994
42. Larder BA, Darby G, Richman DD: HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 243:1731, 1989
43. Larder BA, Kemp SD: Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 246:1155, 1989
44. Portegies P, de Gans J, Lange JMA, et al: Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. *BMJ* 299:819, 1989
45. Yarchoan R, Mitsuya H, Pluda JM, et al: The National Cancer Institute phase I study of 2',3'-dideoxyinosine administration in adults with AIDS or AIDS-related complex: analysis of activity and toxicity profiles. *Rev Infect Dis* 12:S522, 1990
46. Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, et al: 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex: a phase I trial. *N Engl J Med* 322:1333, 1990
47. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, et al: A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 327:581, 1992
48. Dolin R, Amato DA, Fischl MA, et al: Zidovudine compared with didanosine in patients with advanced HIV type 1 infection and little or no previous experience with zidovudine. *Arch Intern Med* 155:961, 1995

49. Abrams DI, Goldman AI, Launer C, et al: A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 330:657, 1994
50. Spruance SL, Pavia AT, Peterson D, et al: Didanosine compared with continuation of zidovudine in HIV-infected patients with signs of clinical deterioration while receiving zidovudine: a randomized, doubleblind clinical trial. *Ann Intern Med* 120:360,1994
51. Merigan TC, Skowron G, Bozzette SA, et al: Circulating p24 antigen levels and responses to dideoxycytidine in human immunodeficiency virus (HIV) infections: a phase I and II study. *Ann Intern Med* 110:189, 1989
52. Lin T-S, Schinazi RF , Prusoff WH: Potent and selective in vitro activity of 3' -deoxythymidin-2' -ene (3' -deoxy-2' ,3' -didehydrothymidine) against human immunodeficiency virus. *Biochem Pharmacol* 36:2713, 1987
53. Dudley MN, Graham KK, Kaul S, et al: Pharmacokinetics of stavudine in patients with AIDS or AIDS-related complex. *J Infect Dis* 166:480, 1992
54. Denman SL, Dunkle LM, Kaul S, et al: 2',3' -didehydro-3'-deoxythymidine (d4T) in patients with AIDS or AIDS-related complex: a phase I trial. *J Infect Dis* 167:21, 1993
55. Adler MH, Anderson RE, Rutkiewicz V, et al: Clinical course of longterm therapy with stavudine (d4T). Program and Abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, Florida, October 4-7, 1994
56. Coates JAV, Cammack N, Jenkinson HJ, et al: (-)-2'-Deoxy-3'-thiacytidine is a potent, highly selective inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 replication in vitro. *Antirncrob Agents Chemother* 36:733, 1992
57. Dunkle LM: Presentation to the Advisory Committee to the Food and Drug Administration on Antiviral Drugs. November, 1995
58. Van Leeuwen R, Lange JMA, Hussey EK, et al: The safety and pharmacokinetics of a reverse transcriptase inhibitor, 3TC, in patients with HIV infection: a phase I study. *AIDS* 6:1471, 1992

59. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al: Rapid Changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). J Infect Dis 171:1411,1995
60. Tisdale M, Kemp SD, Parry NR, et al: Rapid *in vitro* selection of human immunodeficiency virus type 1 resistant to 3'-thiacytidine inhibitors due to a mutation in the YMDD region of reverse transcriptase. Proc Natl Acad Sci USA 90:5653, 1993
61. St Clair MH, Martin JL, Tudor-Williams G, et al: Resistance to ddI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase. Science 253:1557,1991
62. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al: Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. N Engl J Med 333:1662,1995
63. Kuritzkes DR, Bell S, Shugarts D, et al: Development of resistance to lamivudine (3TC) in NUCA 3001, a phase II comparative trial of 3TC vs zidovudine (ZDV) vs 3TC plus ZDV. Program and Abstracts of the 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington, DC, January 29-February 1, 1995
64. Pauwels R, Andries K, Desmyter J, et al: Potent and selective inhibition of HIV-1 replication *in vitro* by a novel series of TIBO derivatives. Nature 343:470,1990
65. Merluzzi VJ, Hargrave KD, Labadia M, et al: Inhibition of HIV-1 replication by a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Science 250:1411, 1990
66. Goldman ME, Nunberg JH, O'Brien JA, et al: Pyridinone derivatives: specific human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitors with antiviral activity. Proc Natl Acad Sci USA 88:6863,1991
67. Romero DL, Busso M, Tan CK, et al: Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors that potently and specifically block human immunodeficiency virus type 1 replication. Proc Natl Acad Sci USA 88:8806,1991

68. Saari WS, Hoffman JM, Wai JS, et al: 2-pyridinone derivatives: a new class of nonnucleoside, HIV-1-specific reverse transcriptase inhibitors. *J Med Chem* 34:2922, 1991
69. Dueweke TJ, Kézdy FJ, Waszak GA, et al: The binding of a novel bisheteroaryl piperazine mediates inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *J Biol Chem* 267:27, 1992
70. Mellors JW, Dutschman GE, Irn G-J, et al: *In vitro* selection and molecular characterization of human immunodeficiency virus-1 resistant to non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase. *Mol Pharmacol* 41:446, 1992
71. Havlir D, McLaughlin MM, Richman DD: A pilot study to evaluate the development of resistance to nevirapine in asymptomatic human immunodeficiency virus--infected patients with CD4 cell counts of $> 500/\text{mm}^3$: AIDS clinical trials group protocol 208. *J Infect Dis* 172:1379, 1995
72. Havlir D, Cheeseman SH, McLaughlin M, et al: High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 171:537, 1995
73. Saag MS, Emini EA, Laskin OL, et al: A short-term clinical evaluation of L-697,661, a non-nucleoside inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase. *N Engl J Med* 329:1065, 1993
74. Morse G, Para M, Fischl M, et al: Concentration-targeted (CT) delavirdine therapy in 82 patients in ACTG 260. Program and Abstracts of the 3rd Conference on Human Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, January 28-February 1, 1996
75. Montaner JSG. Presentation to the FDA Advisory Committee on Antiviral Drugs, June 1996
76. Kotler M, Katz RA, Danho W, et al: synthetic peptides as substrates and inhibitors of a retroviral protease. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:4185, 1988
77. Craig JC, Duncan IB, Hockley D, et al: Antiviral properties of Ro 318959, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV) proteinase. *Antiviral Res* 16:295, 1991

78. DesJarlais RL, Seibel GL, Kuntz ID, et al: structure-based design of nonpeptide inhibitors specific for the human immunodeficiency virus 1 protease. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:6644,1990
79. Dreyer GB, Metcalf BW, Tomaszek TA, et al: Inhibition of human immunodeficiency virus 1 protease *in vitro*: rational design of substrate analogue inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:9752, 1989
80. Erickson J, Neidhart D, VanDrie J, et al: Design, activity , and 2.8 Å crystal structure of a C₂ symmetric inhibitor complexed to HIV-1 protease. *Science* 249:527,1990
81. McQuade TJ, Tomasselli AG, Liu L, et al: A synthetic HIV-1 protease inhibitor with antiviral activity arrests HIV-like particle maturation. *Science* 247:454,1990
82. Meek TD, Lambert DM, Dreyer GB, et al: Inhibition of HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues. *Nature* 343:90,1990
83. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, et al: Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science* 248:358,1990
84. Kempf DJ, Marsh KC, Paul DA, et al: Antiviral and pharmacokinetic properties of C₂ symmetric inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 protease. *Antimicrob Agents Chemother* 5:2209,1991
85. Kitchen Vs, Skinner C, Ariyoshi K, et al: Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet* 345:952, 1995
86. Condra JH, Schlieff WA, Blahy OM, et al: *In vivo* emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 374:569,1995
87. Danner SA, Carr A, Leonard JM, et al: A short-term study of the safety , pharmacokinetics, and efficacy of zidovudine, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 333:1528,1995
88. Markowitz M, Saag M, Powderly WG, et al: A preliminary study of zidovudine, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med* 333:1534,1995

89. Schapiro JM, Winters MA, Kozal MJ, et al: Saquinavir monotherapy trial: prolonged suppression of viral load and resistance mutations with higher dosage. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20, 1995
90. Markowitz M, Conant M, Hurley A, et al: Phase I/II dose range-finding study of the HIV protease inhibitor AG1343. Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 17-20, 1995
91. Vella S, Lazzarin A, Carosi G, et al: Proteinase inhibitor (saquinavir) alone or in combination with zidovudine in previously untreated patients with advanced HIV infection: a randomized phase I/II controlled trial. Ann Intern Med January 1996 (submitted for publication).
92. Bassett R, Schoenfeld DA, Collier AC: ACTG 229: Executive Summary , May 26, 1994, pp 1-21
93. Bassett R, Schoenfeld DA, Collier AC: ACTG 229: Extension Phase Executive Summary , December 1995
94. Gulick R, Mellors J, Havlin D, et al: Potent and sustained antiviral activity of indinavir (IDV) in combination with zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC). Program and Abstracts of the 3rd Conference of Human Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, January 28-February 1, 1996
95. Cameron B, Heath-Chiozzi M, Kravcik S, et al: Prolongation of life and prevention of AIDS in advanced HIV immunodeficiency with ritonavir. Program and Abstracts of the 3rd Conference of Human Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, January 28-February 1, 1996
96. Larder BA, Chesebro B, Richman DD: Susceptibilities of zidovudine susceptible and -resistant human immunodeficiency virus isolates to antiviral agents determined by using a quantitative plaque reduction assay. Antimicrob Agents Chemother 34:436, 1990
97. Richman DD, Grimes JM, Lagakos SW: Effect of stage of disease and drug dose on zidovudine susceptibilities of isolates of human immunodeficiency virus. J Acquir Immune Defic Syndr 3:743, 1990

98. Richman DD, Shih C-K, Lowy I, et al: Human immunodeficiency virus type 1 mutants resistant to nonnucleoside inhibitors of reverse transcriptase arise in tissue culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:11241, 1991
99. Nunberg JH, Schleif WA, Boots EJ, et al: Viral resistance to human immunodeficiency virus type 1-specific pyridinone reverse transcriptase inhibitors. *J Virol* 65:4887, 1991
100. Reichman RC, Tejani N, Lambert JL, et al: Didanosine (ddl) and zidovudine (ZDV) susceptibilities of human immunodeficiency virus (HIV) isolates from long-term recipients of ddl. *Antiviral Res* 20:267, 1993
101. Fitzgibbon JE, Howell RM, Haberzett CA, et al: Human immunodeficiency virus type 1 *pol* gene mutations which cause decreased susceptibility to 2',3'-dideoxycytidine. *Antimicrob Agents Chemother* 36:153, 1992
102. Nájera I, Holguín A, Quiñones-Mateu ME: *pol* gene quasispecies of human immunodeficiency virus. mutations associated with drug resistance in virus from patients undergoing no drug therapy. *J Virol* 69:23, 1995
103. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR, et al: Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 269:696, 1995
104. Richman DD, Meng T-C, Spector SA, et al: Resistance to AZT and ddC during long-term combination therapy in patients with advanced infection with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7:135, 1994
105. Shafer RW, Kozal MJ, Winters MA, et al: Combination therapy with zidovudine and didanosine selects for drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 strains with unique patterns of *pol* gene mutations. *J Infect Dis* 169:722, 1994
106. Kojima E, Shirasaka T, Anderson BD, et al: Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) viremia changes and development of drug-related mutations in patients with symptomatic HIV-1 infection receiving alternating or simultaneous zidovudine and didanosine therapy. *J Infect Dis* 171:1152, 1995

107. D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, et al: Zidovudine resistance and HIV-I disease progression during antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 122:401,1995
108. Mayers DL, Yerly S, Perrin L, et al: Prevalence and clinical impact of seroconversion with AZT resistant (AZT^R) HIV-1 between 1988 and 1994. Program and Abstracts of the 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington, DC, January 29-February 2,1995
109. Update: provisional public health service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *MMWR* 45:468, 1996

Figuras

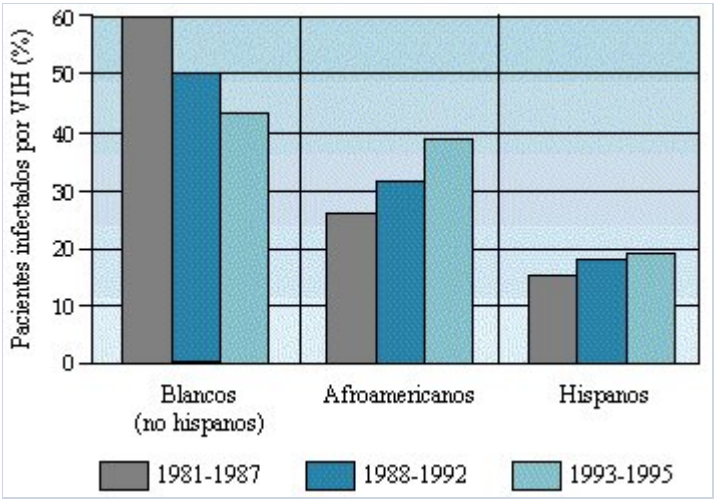


Figura 2a Epidemiología de la infección por VIH por etnias y comportamiento de riesgo Se muestran los cambios en los patrones epidemiológicos de la infección por el VIH-1 en los Estados Unidos por etnia (a) y comportamiento de riesgo (b) de 1981 a 1995.

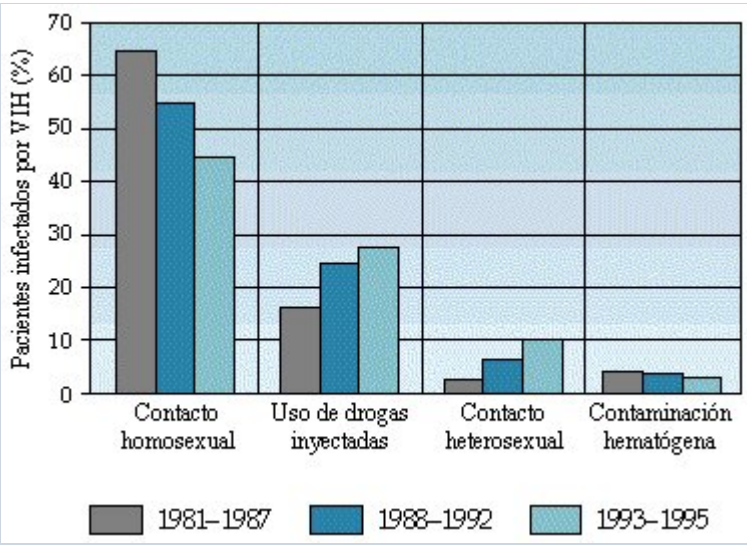


Figura 2b Epidemiología de la infección por VIH por etnias y comportamiento de riesgo Se muestran los cambios en los patrones epidemiológicos de la infección por el VIH-1 en los Estados Unidos por etnia (a) y comportamiento de riesgo (b) de 1981 a 1995.

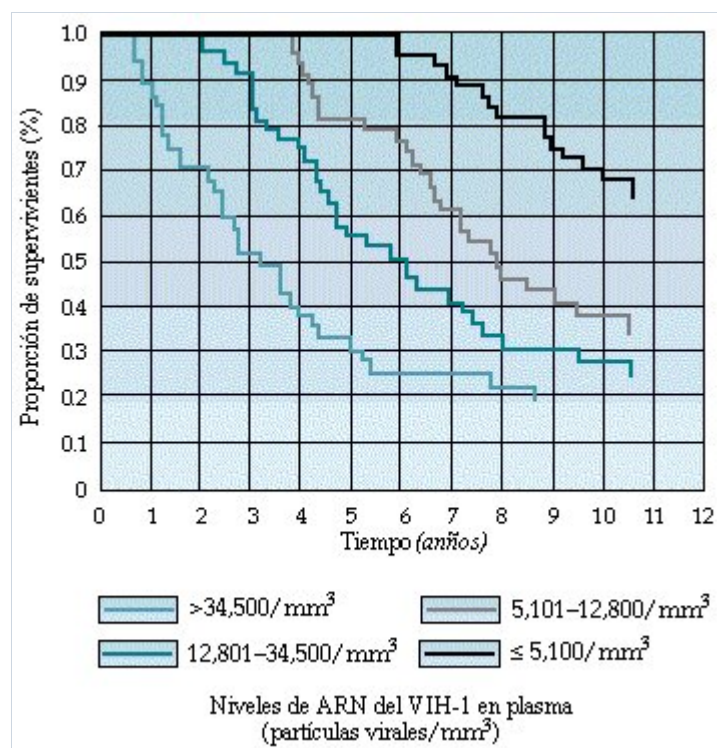


Figura 3 Riesgo de muerte en función del nivel de VIH-1. Se muestra el riesgo de morir en función de los niveles en plasma del ARN del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en el estudio multicéntrico de cohortes de pacientes con SIDA.

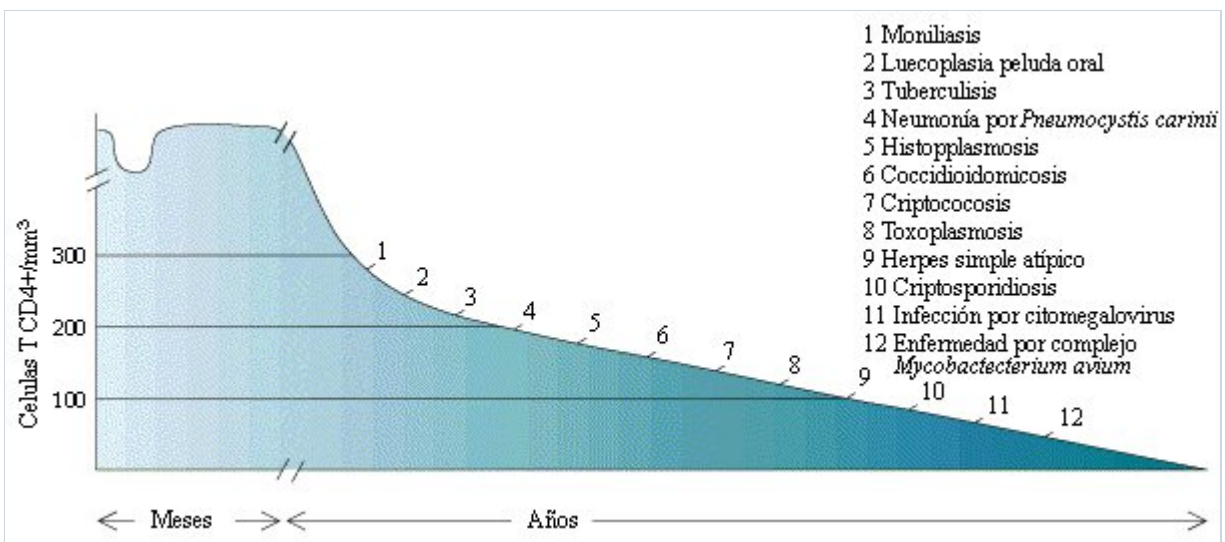


Figura 4 Cuenta de células T e infecciones oportunistas. Al disminuir la cuenta de células T CD4+ en las personas infectadas por el VIH-1, aumenta el riesgo de que ciertos patógenos oportunistas se reactiven y produzcan infección sistémica. Estas infecciones oportunistas, que definen el SIDA en presencia de infección por VIH-1, no necesariamente ocurren en todas las personas en el orden mostrado.