

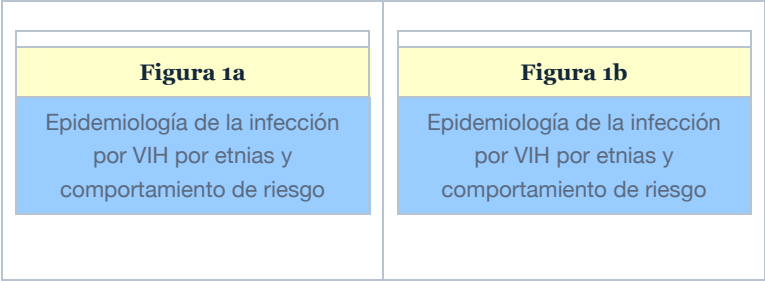
XI SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

DR. ROBERT T. SCHOOLEY

Epidemiología

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida constituye en la actualidad una pandemia mundial. Desde la identificación inicial de cinco casos de SIDA en Los Angeles en 1981, el número de casos reportados ha aumentado en forma progresiva.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 5 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. En los Estados Unidos la epidemia se concentró al inicio en los varones homosexuales, pero el patrón epidemiológico ha cambiado y afecta actualmente a mayor proporción de personas que han adquirido el virus a través de uso de drogas inyectables o contacto heterosexual íntimo [ver figura 1]. El número de mujeres, afroamericanos e hispánicos 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.



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 Los factores responsables de las diferencias entre las personas en relación con la capacidad de adquirir o transmitir el VIH-1 no se han definido del todo. La presencia de otras enfermedades de transmisión sexual (v.gr., chancroide) aumenta el riesgo. Es menos claro si la fase de la enfermedad en la pareja transmisora participa para determinar el riesgo de infección. Los

datos epidemiológicos y biológicos indican que las personas homocigotas para genes receptores de quimocinas alterados tienen un menor riesgo de infección, el grado en el que los heterocigotos están protegidos es mucho menos significativo.³⁻⁵

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.⁶ 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.

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.⁷ Los programas de cambio de agujas han reducido el riesgo de transmisión del VIH-1 asociado con el uso de drogas parenterales.⁸ 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 500,000.⁹ 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-1.¹⁰ 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.¹¹

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.^{12,13} 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 2 a 8 semanas después de la adquisición del virus y se resuelve en forma espontánea en 2 a 4 semanas, después de lo cual la mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones clínicas durante un periodo de 6 a 10 años. A pesar del silencio clínico después de la infección primaria, ocurre replicación viral a gran velocidad.¹⁴⁻¹⁶ La velocidad de progresión de la enfermedad varía en cada persona y parece depender de factores tanto virales como del huésped. Si la heterocigosidad para los receptores de quimocinas tiene alguna función en determinar la historia natural de la infección por VIH-1 (una hipótesis aún controversial), los efectos son modestos.^{17,18} Los pacientes que presentan una infección primaria sintomática tienen un pronóstico significativamente peor que los que sufren seroconversión asintomática.

En un día cualquiera se producen alrededor de 10 billones de partículas virales en una persona infectada.¹⁹ El 99 por ciento de estas partículas virales son producidas en células T CD4+ activadas, que se destruyen cuando el virus entra en la fase lítica de la infección. Esta replicación viral masiva, aunada con la poca fidelidad de replicación del VIH-1, causa tanto un incremento en el recambio de células T CD4+ como la rápida generación de diversas cuasiespecies virales. El recambio acelerado de células T CD4+ aumenta en forma gradual la inmunodeficiencia y el inicio de infecciones oportunistas.

Se hace el diagnóstico formal de SIDA cuando la cuenta de células T CD4+ disminuye a 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. La muerte suele ser el resultado de la emaciación o de una infección o 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 comportamiento de riesgo conocido.

FACTORES DE RIESGO

Debido a que la epidemia en los Estados Unidos ha progresado más allá de las poblaciones de alto riesgo afectadas al inicio (varones homosexuales y adictos a drogas intravenosas), los clínicos deben estar preparados para sugerir la prueba del VIH-1 a cualquier paciente que se sospeche tiene riesgo. La prueba debe indicarse en prácticamente todas las pacientes embarazadas. 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 empleo o un seguro de vida.

PRUEBAS SEROLOGICAS

Las pruebas serológicas actuales, la mayoría de las cuales se basan en un ensayo inmunosorbente 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 6, 12 semanas y 6 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. Sin embargo, pueden ocurrir resultados falsos positivos en el ensayo de ARN, en especial cuando el nivel de ARN está cerca del límite inferior de detección en la prueba usada; es muy importante solicitar siempre una prueba confirmatoria.

Una vez que se establece el diagnóstico de infección por VIH-1, lo mejor es referir al paciente a una clínica especializada en este padecimiento.²⁰ 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. También es importante revisar el acceso a la educación y recursos de información tanto para los pacientes como para los médicos [ver el cuadro Información en Internet sobre VIH/SIDA y Guías clínicas seleccionadas].

Información en Internet sobre VIH/SIDA

Gobierno federal

VIH/AIDS Treatment Information Service

<http://www.hivatis.org>

Información sobre guías de tratamiento autorizadas por la federación para el VIH y el SIDA

Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los EUA

División de prevención del VIH/SIDA

http://www.cdc.gov/nchstp/hiv_aids/dhap.htm

Información completa del Centro Nacional de Prevención para VIH, ETS y TB

Asociaciones profesionales y otras organizaciones

American Medical Association

Centro de información del JAMA sobre VIH/SIDA

<http://www.ama-assn.org/special/hiv/hivhome.htm>

Recursos en línea para médicos y otros profesionistas de la salud producidos por el personal y editores del JAMA

International Association of Physicians in AIDS Care

<http://www.iapac.org>

Resúmenes de procedimientos, artículos de revistas y otra información para médicos y otros profesionistas de la salud

AIDS:ORG

<http://www.immunet.org>

Acceso en línea a AIDS Treatment News, educación médica continua en línea y otros recursos clínicos

The Body: An AIDS and HIV Information Resource

<http://www.thebody.com>

Producido por la Body Health Resources Corporation

CATIE:Community AIDS Treatment Information Exchange

<http://www.catie.ca>

Incluye CATIE-News, una lista de correo sobre los últimos adelantos en el tratamiento para el VIH/SIDA, con origen en Canadá

HIV InSite

<http://hivinsite.ucsf.edu>

Manejado por el Programa de Salud del Hospital General de San Francisco, los Centros de Estudios de Prevención del SIDA y el Instituto de Investigación sobre SIDA en la Universidad de California-San Francisco

National AIDS Treatment Advocacy Project

<http://www.actis.org>

Información sobre estudios clínicos patrocinados por el gobierno o privados

Canadian HIV Trials Network

<http://www.hivnet.ubc.ca/ctn.html>

Noticias en grupos de correo electrónico

HIV-DOCS

HIV-Docs-Approval@Web-Depot.com

Lista de discusión para intercambio de información por clínicos que tratan personas con infección por VIH

SCI.MED:AIDS

Majordomo@wubios.wustl.edu

Lista internacional de correo y noticias de grupo

ESTADIFICACION DE LA INFECCION POR VIH

Deben investigarse en forma cuidadosa los síntomas y signos clínicos de infección por VIH-1, y se realizará 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 2]. Esta información pronóstica suele ser de interés para el paciente y proporciona datos útiles para planear las estrategias iniciales de tratamiento antirretroviral [ver adelante, Enfoque clínico del tratamiento antirretroviral].

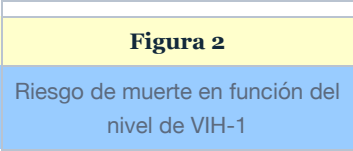
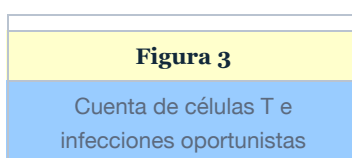


Tabla 1 Evaluación clínica inicial de las personas infectadas por VIH-1
<i>Historia</i> • Pérdida de peso • Fiebre • Malestar • Fatiga
<i>Signos</i> • Moniliasis oral o vaginal • Linfadenopatía • Sarcoma de Kaposi • Dermatitis seborreica o eczematosa • Hemorragias o manchas algodonosas en la retina
<i>Evaluación de laboratorio</i> • 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>

El riesgo de infecciones oportunistas asociadas al VIH-1 con patógenos virales, micóticos, bacterianos o

micobacterianos aumenta en forma progresiva al disminuir las cuentas de células T CD4+ a menos de 200 células/mm³ [ver figura 3]. En la mayoría de los casos los síndromes clínicos producidos por patógenos oportunistas representan la reactivación de infecciones latentes adquiridas en etapas previas de la vida y que se vuelven sintomáticas al disminuir la inmunidad celular. Por lo tanto, la distribución de los síndromes clínicos en una determinada población depende en parte del reservorio de patógenos latentes en esa población. En los Estados Unidos las infecciones oportunistas observadas con más frecuencia son neumonía por *P. carinii*, infección por CMV, infección diseminada por complejo *Mycobacterium avium* y encefalitis por *Toxoplasma gondii*. Las complicaciones neoplásicas más frecuentes son sarcoma de Kaposi y linfoma de células B. Ciertos patógenos, como *P. carinii* y *M. tuberculosis*, tienen más posibilidad de presentarse como manifestación inicial de la infección por VIH-1 con cuentas de células T CD4+ más altas (alrededor de 200 células/mm³), mientras que otros, como CMV y *T. gondii* suelen observarse con cuentas celulares más bajas (50 a 100 células/mm³). La ocurrencia de estas infecciones varía mucho de un paciente a otro.



Es importante establecer la presencia de patógenos 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 *T. pallidum* y virus de la hepatitis B (VHB). La morbilidad por complicaciones de infecciones oportunistas se ha reducido mucho por el uso más agresivo de profilaxis primaria y secundaria (ver adelante) y por la mejor capacidad de los médicos para detectar las manifestaciones clínicas iniciales, facilitando un tratamiento temprano y eficaz de las infecciones.

Vacunas y quimioprofilaxis para infecciones oportunistas

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 candidatos a tratamiento antirretroviral, la vacunación se posponga hasta 4 a 6 semanas después de iniciado el primero.^{21,22} 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.^{23,24} 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, sin embargo, investigaciones recientes han puesto en duda este dato.²⁵ 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 en comparación con la vacuna, es aconsejable vacunar a las personas que puedan tener una respuesta inmunológica cubriéndolos con tratamiento antirretroviral.

La quimioprofilaxis contra patógenos oportunistas también es un componente importante del manejo del paciente. El Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas actualizó recientemente sus normas para la prevención de infecciones oportunistas en pacientes con VIH y SIDA.²⁶ Los cambios clave incluyen recomendaciones sobre profilaxis en pacientes con pruebas de tuberculina positiva, pacientes con respuestas importantes a tratamientos antirretrovirales muy activos (TARMA) y pacientes con infecciones por complejo *Mycobacterium avium* y por CMV.

Los enfermos con prueba positiva para la prueba cutánea con derivado proteico purificado de tuberculina (PPD) deben recibir tratamiento profiláctico con isoniacida diario o dos veces por semana durante 9 meses y someterse a una radiografía de tórax y evaluación clínica para excluir tuberculosis activa.²⁶ Las alternativas para la profilaxis con isonacida incluyen esquemas breves (i.e., 2 meses) de rifampicina-piracinamida o rifabutina-piracinamida.²⁶ Al usar cualquiera de estos esquemas el médico debe considerar los riesgos específicos y las interacciones farmacológicas potenciales para cada paciente.

Aunque las pruebas con PPD pueden ser falsas negativas en personas con infección por VIH-I avanzada que residen en áreas donde el riesgo de tuberculosis es alto, no se recomienda el tratamiento profiláctico empírico en estos casos, excepto cuando personas infectadas por VIH tienen contacto estrecho con personas con tuberculosis infecciosa.^{26,27} Los pacientes con síntomas sugestivos de tuberculosis deben someterse a radiografías y evaluación clínica independientemente de los resultados de la prueba cutánea de PPD.²⁶

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.²⁸ Cuando la cuenta de células T CD4+ se mantiene por arriba de 200 células/mm³ durante por lo menos 3 a 6 meses como resultado de TARMA, el médico puede considerar suspender la profilaxis.⁴⁶

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, dapsona o atovaquone para la profilaxis contra *P. carinii* proporciona también profilaxis contra *T. gondii*.

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 profilaxis primaria contra la infección por complejo *M. avium* en pacientes con SIDA es cada vez más importante y debe iniciarse siempre que sea factible y tolerada por el paciente. La rifabutina, claritromicina o azitromicina previenen en parte la infección por este organismo.^{29,31} La mayoría de los clínicos reservan estos agentes para personas con cuentas de células T CD4+ por debajo de 100 células/mm³ porque 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. 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.

Los estudios sugieren una tasa menor de infección diseminada por complejo *M. avium* en pacientes que responden al TARMA con aumento marcado en las cuentas de células T CD4+ (v.gr., de menos de 50 a más de 100 células/mm³).^{32,33} Por lo tanto, los médicos deben considerar suspender la profilaxis primaria en los pacientes que responden al TARMA con cuentas de células T CD4+ de más de 100 células/mm³ durante más de 3 a 6 meses y que tienen supresión sostenida de la carga viral por un periodo semejante.^{26,34} Sin embargo, en los pacientes con infección diseminada la profilaxis secundaria o el tratamiento crónico de mantenimiento deben continuarse de por vida.⁴⁶

Se comprobó que el tratamiento con ganciclovir oral disminuyó el riesgo de retinitis por CMV en estudios aleatorios y controlados con placebo.^{35,36} Los médicos deben considerar la profilaxis con ganciclovir en los pacientes seropositivos para citomegalovirus y cuyas cuentas de células T CD4+ sean menores de 50 células/mm³. Deben tenerse en cuenta el costo y toxicidad del medicamento para decidir si debe iniciarse profilaxis en cada paciente individual.²⁶

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. 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 [ver tabla 2].³⁷⁻³⁹

Tabla 2 Lineamientos para iniciar esquemas quimioterápicos antirretrovirales

- Latencia clínica no es sinónimo de latencia viral o inmunológica
- La cuenta de células T CD4+ es el mejor indicador de la cantidad de disfunción inmunológica inducida por la replicación viral previa
- La velocidad a la que la cuenta de células T CD4+ disminuye y con la que se manifiesta la progresión clínica puede predecirse por el nivel de ARN del VIH-1 en el plasma
- La duración de la respuesta al tratamiento dependerá de que puedan reducirse los niveles de replicación viral por debajo de los niveles en que se detecten cuasiespecies virales resistentes
- Los medicamentos antirretrovirales deben administrarse de acuerdo a un esquema relativamente rígido para lograr el beneficio máximo
- Cuando se pierde el control de la replicación viral el clínico debe alterar el esquema, generalmente sustituyendo por lo menos dos de los medicamentos por agentes nuevos

FACTORES QUE AFECTAN EL INICIO DE LA QUIMIOTERAPIA ANTIRRETROVIRAL

La latencia clínica no es sinónimo de latencia viral o inmunológica. El momento exacto en el que debe iniciarse el tratamiento depende de varios factores: (1) el grado de inmunodeficiencia, juzgado por la cuenta de células T CD4+, (2) el riesgo de progresión de la enfermedad, que se predice por el nivel de ARN del VIH en el plasma, (3) la presencia o ausencia de síntomas clínicos y (4) el deseo del paciente de someterse a un esquema médico complejo durante un periodo de tiempo prolongado. Con base en estas consideraciones, la mayoría de los especialistas recomiendan el tratamiento antirretroviral para todas las personas infectadas con síntomas y todas las personas infectadas asintomáticas con cuentas de células T CD4+ por debajo de 500 células/mm³. Los individuos con mayor riesgo de progresión son aquellos que tienen cuentas celulares por arriba de 500 células/mm³ y ARN del VIH-1 en plasma entre 5,000 a 10,000 copias/mm³. Esto sugiere que también debe ofrecerse tratamiento antirretroviral a las personas

asintomáticas en esta categoría, aunque no existen aún datos clínicos prospectivos que puedan apoyar esta recomendación.

En la actualidad se considera que existe respuesta al tratamiento antirretroviral si los niveles de ARN del VIH-1 en plasma disminuyen a menos de 50 copias/mm³.^{40,41} La duración de la respuesta antiviral depende de la capacidad del esquema seleccionado para disminuir la replicación viral a un nivel por debajo del cuál se detecten cuasiespecies virales resistentes. Debido a que esto requiere la capacidad y deseo del paciente de adherirse a un esquema complejo de tratamiento con agentes quimioterapéuticos antirretrovirales, es crucial individualizar con qué tratamiento se iniciará.

ELECCION DE LOS MEDICAMENTOS INICIALES

En la mayoría de los pacientes se requieren por lo menos dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa y un inhibidor potente de la proteasa para lograr suficiente supresión de la replicación viral. Aunque al inicio los esquemas menos agresivos pueden suprimir la replicación viral, no es posible determinar con exactitud qué pacientes responderán a los esquemas menos agresivos. Debido a que el fracaso para lograr una supresión casi completa de la replicación viral provoca aparición de resistencia a los fármacos del esquema elegido, por lo general no es adecuado iniciar la quimioterapia antirretroviral con esquemas poco agresivos. Los fármacos antirretrovirales deben elegirse de acuerdo con un esquema relativamente rígido para lograr un beneficio máximo, algunos clínicos han sugerido que deben evitarse los inhibidores de la proteasa en los pacientes con dificultades para lograr una adecuada adherencia al tratamiento. Algo sí es cierto: el uso de dos análogos de nucleósidos solos, aunque se asocia con un beneficio clínico sustancial, provoca en forma universal la aparición de virus resistentes.⁴²⁻⁴⁷ Por lo tanto, suele ser mejor diferir el tratamiento hasta que el paciente sea capaz de recibir un esquema complejo y no iniciar el tratamiento con un esquema inferior.

La elección específica de los fármacos depende de la capacidad del paciente para cumplir con el esquema prescrito. Deben elegirse combinaciones de análogos de nucleósidos considerando que no traslapen su toxicidad y, cuando sea posible, que se maximice el número de mutaciones que el virus debe incorporar para replicarse en presencia de todos los fármacos del esquema. Los tres esquemas más empleados son zidovudina y lamivudina, estavudina y lamivudina y didanosina y estavudina. Los estudios clínicos recién completados sugieren que estos esquemas tienen la misma potencia en general. Debe evitarse la combinación de estavudina y zidovudina por el antagonismo que existe entre estos dos agentes.⁴⁸ La elección de un inhibidor de la proteasa para combinar con los análogos de nucleósido se basará en consideraciones de tolerancia y potencia. En la actualidad el ritonavir, indinavir y nelfinavir son los únicos inhibidores de la proteasa con suficiente potencia para ser incluidos en el esquema inicial. Aunque no se han realizado comparaciones aleatorias directas, es probable que el ritonavir sea ligeramente más potente que los otros dos fármacos. Sin embargo, las molestias de los pacientes que toman la dosis requerida de ritonavir, 600 mg dos veces por día, sugieren que se logra mejor adherencia si se trata a los pacientes con indinavir o nelfinavir. Es posible que el indinavir sea un poco más potente que el nelfinavir, aunque los efectos significativos de los alimentos sobre la biodisponibilidad del indinavir hace que esta sea una opción poco adecuada en pacientes incapaces de seguir un horario de administración estricto en relación con la administración del fármaco y la ingesta de alimentos. La elección del inhibidor de la proteasa inicial óptimo en cada paciente requiere de una discusión detallada con el mismo sobre la toxicidad y los inconvenientes. Es de gran importancia enfatizar a los pacientes que la elección inicial es provisional y que si experimentan efectos adversos que limitan el cumplimiento deberán contactar al médico para determinar si será preferible cambiar a un agente alternativo.

En la actualidad se realiza un gran número de estudios clínicos para determinar la eficacia de otros tipos de esquemas iniciales. Estos incluyen esquemas con dos análogos de nucleósidos y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI), esquemas con dos inhibidores de la proteasa y esquemas con inhibidores de la proteasa e INNTI.^{49,50} Aunque varios estudios han demostrado que estos esquemas tienen efectos antivirales agudos excelentes, la duración a

largo plazo de estos esquemas no se ha establecido con el mismo grado de certeza que los esquemas que combinan dos análogos de nucleósidos y un inhibidor de la proteasa.

Independientemente del esquema empleado, todos los pacientes deben evaluarse a las 2 a 3 semanas después del inicio del tratamiento para discutir la adherencia y evaluar la respuesta antiviral. Aunque los efectos máximos de los esquemas potentes no son evidentes sino hasta después de 20 semanas, podrá observarse reducción sustancial en los niveles de ARN del VIH-1 en el plasma para la segunda semana de tratamiento. Si no se observa reducción en los niveles de ARN el clínico debe preguntar al paciente si ha tomado los medicamentos. Si los efectos adversos limitan la adherencia, esta será una oportunidad excelente para cambiar los fármacos. Si el nivel de ARN del VIH-1 en el plasma ha disminuido en 1.0 $\log_{10}$ o más para este momento, es adecuado revalorar al paciente 12 a 16 semanas después de iniciado el tratamiento. Si el manejo ha disminuido los niveles de ARN a menos de 50 copias/mm³ y el paciente está tolerando el esquema, deberá vigilársele en intervalos de 8 a 12 semanas para valorar el grado en el que se mantiene la supresión de la replicación viral. Si los niveles de ARN del VIH-1 son de varios miles de copias o más, suele ser aconsejable buscar un esquema alternativo. En los pacientes con niveles de ARN en un rango intermedio de 50 a 1,000 copias/mm³, es adecuado revalorar los niveles de ARN del VIH-1 en plasma en 4 semanas. Si el nivel continúa disminuyendo la secuencia puede repetirse. En la actualidad se realizan estudios para evaluar si es adecuado intensificar los esquemas en pacientes con niveles muy bajos pero mesurables de ARN del VIH-1 en el plasma.

CUANDO CAMBIAR LOS ESQUEMAS ANTIRRETROVIRALES

Una vez que el esquema inicial suprime en forma adecuada la replicación viral, el paciente debe ser vigilado a intervalos de 2 a 3 meses en busca de toxicidad y de pérdida del efecto antirretroviral, que se muestra por los niveles 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.^{23-25,51} 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. No se ha establecido cual es el nivel preciso de ARN del VIH-1 en plasma en que se considera perdida la supresión de la replicación viral. Es claro que los pacientes continúan teniendo beneficios sustanciales clínicos e inmunológicos cuando se detectan niveles bajos de ARN del VIH-1 en el plasma. Sin embargo, la replicación viral persistente en presencia de presión selectiva por los medicamentos antirretrovirales inevitablemente causa incremento en la resistencia a los fármacos. Esto es especialmente preocupante en el caso de los inhibidores de la proteasa en los que se adquiere resistencia progresiva a otros fármacos de la clase por mutaciones en el gen de la proteasa viral cuando ocurren niveles bajos de replicación viral en presencia del inhibidor de la proteasa administrado en forma inicial. Los agentes de los esquemas secundarios o terciarios deben elegirse con base en la tolerancia y la posibilidad de reacción cruzada con el agente administrado antes. Aunque la progresión clínica y la reducción en las 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.

Es importante mencionar que aunque el objetivo del tratamiento antirretroviral es lograr la supresión casi total de la replicación viral, esto no se logra en todos los pacientes, en especial en los que están en fases tardías de la infección. El manejo de los esquemas retrovirales en las fases tardías del SIDA se complica por la mayor frecuencia de intolerancia, de resistencia del virus a los medicamentos disponibles por los tratamientos previos y a la mayor posibilidad 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 paciente aún obtendrá un beneficio clínico medible si el nivel de ARN del VIH-1 en plasma es por lo menos 0.3 a 0.5 $\log_{10}$ menor que sin tratamiento. 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.

Agentes quimioterápicos antirretrovirales

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.

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.⁵⁰ 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.^{52,53}

Zidovudina

La zidovudina se desarrolló antes de la época del SIDA como un posible agente antineoplásico. En los pacientes con infección por VIH-1 se administra en dosis de 600 mg por vía oral diario en tres dosis divididas.

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 1 hora, la vida media de 6 horas del trifosfato de zidovudina en el compartimiento intracelular permite administrarla en intervalos de 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.⁵³ Se desarrolla macrocitosis de la serie eritrocítica con tanta regularidad durante las primeras 6 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.⁵³ Estos efectos tóxicos se resuelven en las primeras 2 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.⁵⁴ 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.^{53,55} En estas circunstancias, el medicamento tenía un impacto importante pero breve sobre la progresión de la enfermedad y la supervivencia del paciente.⁵⁵ 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.⁵⁶⁻⁶² 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.^{63,64} 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.⁶⁵ Solo se han demostrado reducciones en la mortalidad en personas en las fases más tardías de la enfermedad.⁵⁵ 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.

Didanosina

La didanosina fue el segundo análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa que se evaluó para el tratamiento de la infección por VIH.⁶⁶ 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. La didanosina puede también administrarse en una sola dosis 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. Los niveles en líquido cefalorraquídeo son de alrededor del 20 por ciento de los niveles séricos. 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.

Toxicidad Los principales efectos tóxicos asociados con la didanosina son la pancreatitis y la neuropatía periférica. 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 mas 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.⁶⁷ 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 infección por VIH-1.⁶⁶⁻⁷⁰ 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. También 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/mm³.⁴³ 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.⁶⁸ 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). Aunque estos estudios sugieren que la monoterapia con didanosina proporciona beneficios clínicos significativos, en la actualidad ya no se acepta la monoterapia con análogos de nucleósido como tratamiento inicial.

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 3 a 4 horas como su derivado trifosfato, lo que es suficiente para poder administrarla tres veces al día. 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.⁷¹ 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.

Utilidad clínica Debido a la limitación en la dosis, la zalcitabina tiene muy poca utilidad como agente único y, con pocas excepciones, no debe emplearse en forma aislada. 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.⁷¹ Debido a su fórmula conveniente y a su esquema de dosificación, la zalcitabina se ha usado mucho en esquemas de combinación para personas con SIDA avanzado que no toleran otros agentes quimioterápicos antirretrovirales.

Estavudina

Como la zidovudina, la estavudina es un análogo de la timidina con actividad antirretroviral significativa in vitro.⁷² El medicamento se ha probado en pacientes con infección moderada a avanzada, en especial en los que han usado zidovudina antes.^{73,74} 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 dos veces al día. El medicamento alcanza niveles en LCR que corresponden al 25 a 50 por ciento de la concentración en suero.

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.⁷³ 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,⁷³ 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.⁵⁸ 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. En 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, lo que fue 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.⁷⁵ Estudios recientes sobre la combinación de estavudina con didanosina o lamivudina han establecido en forma firme la utilidad de la estavudina en los esquemas combinados.^{46,47}

Lamivudina

La lamivudina es bien tolerada y causa reducciones agudas en los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 de alrededor de 1.5 log₁₀.^{76,77} Sin embargo, una sola mutación en la transcriptasa inversa en la posición 184 causa una reducción de 100 a 1,000 veces en la susceptibilidad a la lamivudina. El permitir cualquier grado mesurable de replicación viral en presencia de este medicamento causa la aparición rápida de mutaciones resistentes.⁷⁸⁻⁸⁰ Por lo tanto, la lamivudina solo debe emplearse en los pacientes en los que pueda esperarse una supresión casi completa de la replicación viral. Aunque la dosis actual recomendada es de 150 mg cada 12 horas, la dosificación una vez al día es una opción factible por la farmacología del medicamento.

Farmacocinética La lamivudina tiene potente actividad antirretroviral in vitro. 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. La vida media intracelular del metabolito trifosforilado activo es mayor de 12 horas.

Toxicidad El medicamento puede asociarse en ocasiones 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 Aunque 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, esta mutación compromete la capacidad del virus para hacer mutaciones simultáneas que se asocien con resistencia a la zidovudina.⁷⁹ 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.⁸⁰ 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.^{81,82} Datos más recientes indican que la lamivudina puede combinarse con la estavudina con excelentes efectos antivirales in vivo.⁴⁶ La adición de lamivudina a los esquemas con análogos de nucleósidos ha demostrado tener un efecto profundo sobre la progresión de la enfermedad y la muerte, causando una reducción del 50 por ciento en la morbilidad.⁴⁴

Abacavir

El abacavir es el primer análogo de nucleósido de guanosina inhibidor de la transcriptasa inversa de uso clínico. El medicamento es muy potente in vivo, causando reducción en los niveles de ARN del VIH-1 en plasma de hasta 2 log₁₀ en pacientes no tratados antes. En general el abacavir es bien tolerado. Los efectos tóxicos, que ocurren en una minoría de los pacientes, consisten en cefalea y náusea leves. La única preocupación importante es un síndrome semejante a estado de choque que ocurre en algunos pacientes con vuelven a recibir el medicamento después de sufrir una erupción febril durante el periodo inicial de dosificación. El mecanismo de este efecto tóxico se desconoce, pero las manifestaciones clínicas son dramáticas. Por lo tanto, los pacientes que presentan una erupción y síntomas sistémicos asociados con el uso de abacavir nunca deben volver a recibir el fármaco. Debido a que la actividad in vivo del medicamento se compromete por mutaciones en las posiciones 65, 74 y 184, el tratamiento previo con didanosina, lamivudina o ambas, disminuye la utilidad del abacavir. Sin embargo, los datos preliminares sugieren que aún se observa actividad antiviral si la susceptibilidad fenotípica se reduce no más de cuatro veces, comparado con el tipo nativo del virus, como resultado del tratamiento previo con otros fármacos.

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-1.⁸³⁻⁸⁵ Los INNTI, incluyendo el nevirapine, el delavirdine y el efavirenz (DMP-266), tienen actividad antirretroviral importante in vitro e in vivo y generan con rapidez variantes virales con sensibilidad significativamente reducida.⁸⁶⁻⁸⁹

Como en el caso de la lamivudina, la propensión para que el virus desarrolle niveles altos de resistencia a los INNTI, si se permite que el virus se replique en presencia de presión selectiva, obliga a restringir el uso de estos medicamentos a situaciones en las que se espere supresión completa de la replicación viral.

Nevirapine

El nevirapine suprime en forma aguda los niveles de ARN del VIH-1 en el plasma en hasta 2.0 log₁₀. Sin embargo, cuando el nevirapine se administra como monoterapia, el virus se vuelve rápidamente resistente al medicamento al incorporar una mutación en la posición 188 o 190 de la enzima transcriptasa inversa,^{16,86} con pérdida completa de la actividad del fármaco en 2 a 4 semanas. El medicamento suele ser bien tolerado, pero el principal efecto adverso es una erupción maculopapular que ocurre en el 10 a 15 por ciento de los pacientes en las 2 primeras semanas de iniciado el medicamento; la lesión suele resolverse sin necesidad de suspender el fármaco. Sin embargo, en algunos pacientes el medicamento induce un síndrome semejante al Stevens-Johnson. En estos casos el nevirapine debe suspenderse de inmediato y el paciente no volverá a recibir este medicamento.

En los casos de supresión incompleta de la replicación viral el nevirapine tiene efectos modestos y transitorios cuando se administra en un esquema combinado.⁹⁰ Los esquemas que disminuyen con éxito los niveles de ARN del VIH-1 en plasma a 50 o menos copias/mm³ pueden fortalecerse adicionando nevirapine.⁹¹ El nevirapine induce el sistema de citocromos P-450 del hígado, aumentando el metabolismo de la mayoría de los inhibidores de la proteasa. Por lo tanto, las dosis de medicamentos como el indinavir, deben ajustarse cuando se combinen con nevirapine.

Delavirdine

El delavirdine es un inhibidor potente de la replicación in vivo del VIH-1 pero, como en el caso del nevirapine, se encuentran niveles altos de resistencia dentro de las primeras semanas de administración si los esquemas no suprimen por completo la replicación viral. El delarvidine se asocia también con erupción en el 10 a 15 por ciento de los pacientes. No es claro si la ocurrencia previa de erupción con nevirapine aumenta la posibilidad de erupción con este medicamento. El tratamiento de los pacientes es idéntico.

La utilidad clínica del delarvidine es semejante a la del nevirapine. Cuando se usa delarvidine en combinaciones potentes que alcanzan un alto grado de supresión viral, pueden ocurrir respuestas antivirales sostenidas. Aunque estas respuestas son impresionantes, no se han comparado los esquemas de combinación con análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa con esquemas semejantes con inhibidores de la proteasa. Muchos investigadores consideran que las combinaciones de dos nucleósidos y un INNTI son ligeramente menos eficaces que esquemas semejantes con inhibidores potentes de la proteasa. Por lo tanto, la mayoría de los clínicos no consideran que los tratamientos con INNTI sean equivalentes o análogos con esquemas semejantes con inhibidores de proteasas. A diferencia del nevirapine, el delavirdine es un inhibidor potente del metabolismo de la proteasa y se ha sugerido que puede usarse en combinaciones para convertir los esquemas de administración tres veces al día con inhibidores de la proteasa en esquemas de dos veces al día.

Efavirenz

El efavirenz, un INNTI en fases avanzadas de desarrollo clínico, es también un inhibidor antirretroviral potente. A diferencia del nevirapine y el delavirdine, el efavirenz rara vez se asocia con erupción. El medicamento puede causar confusión o sensación de cabeza ligera en algunos pacientes. Estos efectos adversos se relacionan con los niveles farmacológicos y suelen ser rápidamente reversibles. Aunque parece que la resistencia de grado alto al efavirenz requiere de más de una mutación, la estrategia óptima para el uso de este fármaco consiste en suprimir por completo el ARN del VIH-1 en plasma. El efavirenz es semejante al nevirapine en relación con su inducción del metabolismo de inhibidores de la proteasa.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH-1

El VIH-1 codifica una aspartil proteasa, un homodímero compuesto de dos segmentos de 99 aminoácidos que fragmenta las poliproteínas del VIH-1 en subcomponentes 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.⁹²⁻⁹⁹ 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.¹⁰⁰⁻¹⁰² Estos inhibidores de la proteasa tienen potente actividad antirretroviral in vivo y en general son bien tolerados.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ 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 indinavir, ritonavir y nelfinavir.

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 clase¹⁰⁰ 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. 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. 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.^{105,106} En dos estudios clínicos terminados recientemente, la adición de saquinavir a esquemas con análogos de nucleósido demostró tener un efecto significativo en la morbilidad en poblaciones de pacientes tanto ya tratadas como vírgenes a tratamiento.^{107,108} En la actualidad se cuenta con una fórmula de saquinavir que aumenta la biodisponibilidad por vía oral aproximadamente 4

veces. La biodisponibilidad del saquinavir aumenta en forma dramática con la administración concomitante de ritonavir.⁴⁹ Esta estrategia causa una actividad antirretroviral importante y durable in vivo, pero las desventajas son el sabor desagradable del ritonavir, la hepatotoxicidad (en especial en pacientes con alteraciones hepáticas previas) y el costo de los dos inhibidores de la proteasa.

Indinavir

El indinavir también es muy activo in vitro, y su biodisponibilidad es mucho mayor que la del saquinavir. Sin embargo, la biodisponibilidad se disminuye mucho si se toma con alimentos, por lo que es importante poner mucha atención en el horario de administración. 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.¹⁰¹ 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 que contienen indinavir. 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. En la mayoría de los casos no fue necesario suspender el medicamento. 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.¹⁰⁷ En combinación con lamivudina y zidovudina, el indinavir produjo beneficio clínico sustancial en pacientes con enfermedad avanzada en un estudio clínico que se terminó recientemente.¹⁰⁸

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.^{102,103} Aunque es muy potente, el ritonavir es difícil de administrar por toxicidad subjetiva, incluyendo parestesias periorales y molestias digestivas. El ritonavir fue el primer inhibidor de la proteasa que demostró tener beneficio clínico, reportándose menor mortalidad y progresión de la enfermedad en personas con infección avanzada por VIH-1.¹⁰⁹ El uso del ritonavir se complica por los efectos del fármaco sobre el metabolismo hepático de diversos otros agentes quimioterápicos. Esto, combinado con su sabor desagradable, limita su utilidad clínica.

Nelfinavir

El nelfinavir es el inhibidor de la proteasa del VIH-1 de autorización más reciente. Aunque puede ser ligeramente menos potente in vivo que el ritonavir y el indinavir, su mejor tolerancia lo hace un agente atractivo.¹⁰⁴ El nelfinavir se absorbe bien con los alimentos y tiene muy pocos efectos adversos además de diarrea, que suele poder controlarse con medicamentos antidiarreicos que se expenden sin receta médica. Aunque en la actualidad se realizan estudios para determinar si el nelfinavir puede administrarse dos veces al día, por el momento es más prudente indicar 750 mg tres veces por día. En relación con su actividad antiviral in vivo, el nelfinavir es aditivo a los inhibidores de la transcriptasa inversa.¹¹⁰

Amprenavir

El amprenavir es un inhibidor potente de la proteasa del VIH-1. Este medicamento es bien tolerado, no tiene interacciones significativas con los alimentos y causa reducciones de 2.0 log₁₀ con dosis de 1,200 mg dos veces al día. En la actualidad se realizan estudios clínicos combinando el amprenavir con otros medicamentos antirretrovirales.^{111,112}

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.^{63,64} 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.^{63,64,113} 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.¹¹⁴ La cinética del desarrollo de resistencia es específica 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.^{16,78,82,88,115,116} 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.^{117,118} 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.^{102,104} 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 cuasiespecies resistentes.¹¹⁹ 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, que causan mutaciones supresoras, parecen conferir al virus una desventaja selectiva significativa.¹¹⁸ 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 sólo 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.¹²⁰⁻¹²²

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. 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.¹⁰¹ 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. El grado en el que la resistencia cruzada complica el uso clínico de estos agentes no se ha determinado. En general, el grado de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa aumenta al aumentar el nivel de resistencia a cualquier miembro de la clase.^{123,124} Se requiere de vigilancia cuidadosa para identificar la mayor reacción cruzada a los inhibidores de la proteasa del VIH-1 por la administración continua del medicamento en presencia de replicación viral, de modo que puedan conservarse las opciones futuras de tratamiento en el mayor grado posible.

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 in vivo.^{16,87,89} 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.^{63,81,101} 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.¹²⁵ Por otro lado, variantes virales que son 100 a 1,000 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.⁸¹

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.^{126,127}

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.¹⁰ 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 8 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 a todas las mujeres embarazadas infectadas por VIH-1 y a sus hijos. La elección del tratamiento antirretroviral en la mujer embarazada es compleja y debe tomar en consideración tanto el objetivo de prevenir la transmisión perinatal como el de tratar en forma óptima a la madre. Como en el caso de las mujeres no embarazadas, el uso de monoterapia con análogos de nucleósidos es subóptimo y, en general deben prescribirse esquemas que supriman por completo la replicación viral. Los efectos de los esquemas terapéuticos sobre alteraciones y disminución de peso en el feto no se han definido del todo, aunque las evidencias actuales sugieren que estos agentes no implican un riesgo importante para el producto. 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. Mientras tanto, es prudente que un especialista en quimioterapia antirretroviral, un pediatra con conocimientos de SIDA y un neonatólogo experto en productos de alto riesgo participen en el tratamiento de la mujer embarazada infectada por el VIH-1.

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 300.¹¹ 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-1.¹¹ 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 3].^{128,129} En los Estados

Unidos existe una línea directa y gratuita (888-HIV-4911) que atiende las 24 horas del día para ayudar a los médicos a tratar y orientar a los profesionales de la salud que hayan tenido una exposición de tipo laboral al VIH.

Tabla 3 Tratamiento antirretroviral de las exposiciones percutáneas a materiales infectados por VIH-1¹²⁸

<i>Tipo de exposición</i>	<i>Material*</i>	<i>Profilaxis antirretroviral⁺</i>	<i>Esquema antirretroviral⁺⁺</i>
Percutánea	Sangre ^S		
	Riesgo muy alto	Recomendarla	Zidovudina más lamivudina más indinavir
	Riesgo aumentado	Recomendarla	Zidovudina más lamivudina con o sin indinavir ^{II}
	No riesgo aumentado	Ofrecerla	Zidovudina más lamivudina
	Líquidos con sangre visible u otros líquidos potencialmente infecciosos ^I , o tejidos	Ofrecerla	Zidovudina más lamivudina
	Otros líquidos corporales (v.gr., orina)	No indicada	-
Mucosas	Sangre ^S	Ofrecerla	Zidovudina más lamivudina con o sin indinavir ^{II}
	Líquidos con sangre visible u otros líquidos potencialmente infecciosos ^I , o tejidos	Ofrecerla	Zidovudina con o sin lamivudina
	Otros líquidos corporales (v.gr., orina)	No indicada	-
Piel con riesgo aumentado**	Sangre ^S	Ofrecerla	Zidovudina más lamivudina con o sin indinavir ^{II}
	Líquidos con sangre visible u otros líquidos potencialmente infecciosos ^I , 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 ceforraquídeo, 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

Figura 1 Marcia Kammerer. Datos cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention.

Figura 2 y 3 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. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al: Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply exposed individuals to HIV-1 infection. Cell 86:367, 1996
5. Sampson M, Libert F, Doranz BJ, et al: Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing multiple alleles of the CCR5 chemokine receptor gene. Nature 382: 722, 1996
6. Boyer PJ, Dillon M, Navaie M, et al: Factors predictive of maternal-fetal transmission of HIV-1. JAMA 271:1925, 1994

7. Johnson AM: Condoms and HIV transmission. *N Engl J Med* 331:391, 1994
8. Preventing HIV transmission: the role of sterile needles and bleach. NRC/IOM Panel on Needle Exchange and Bleach Distribution Programs. Normand J, Vlahov D, Moses LE, Eds. National Academy Press, Washington, DC, 1995
9. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al: The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 334:1685, 1996
10. 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 [PMID 7935654]
11. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al: A case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 337:1485, 1997
12. Ho DD, Sarngadharan MG, Resnick L, et al: Primary human T-lymphotropic virus type III infection. *Ann Intern Med* 103:880, 1985 [PMID 2998251]
13. Cooper DA, Gold J, MacLean P, et al: Acute AIDS retrovirus infection: definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1:537, 1985 [PMID 2857899]
14. 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 [PMID 2586564]
15. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373:123, 1995 [PMID 7816094]
16. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 373:117, 1995 [PMID 7529365]
17. Huang C, Paxton WA, Wolinsky SM: The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 3:1240, 1996
18. Michael NL, Louie LG, Rohrbaugh AL, et al: The role of CCR5 and CCR2 polymorphisms in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 3:1160, 1997 [PMID 9334732]

19. Perelson A, Essunger Y, Cao Y, et al: Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 387:188, 1997 [PMID 9144290]
20. 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 [PMID 8594430]
21. 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 [PMID 1680135]
22. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al: Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV diseases. *Science* 277:112, 1997 [PMID 9204894]
23. 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 [PMID 7500017]
24. 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 [PMID 8606717]
25. Fowke KR, D'Amico R, Chernoff DN, et al: Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1 infected patients. *AIDS* 11:1013, 1997 [PMID 9223736]
26. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 48(RR-10):1, 1999
27. Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al: A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 337:315, 1997
28. Phair J, Munoz A, Detels R, et al: The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med* 322:161, 1990
29. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al: A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 335:384, 1996 [PMID 8663871]

30. Moore RD, Chaisson RE: Survival analysis of two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex in IDS. AIDS 9:1337, 1995 [PMID 8605053]

31. 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 (RBT) vs. CLA+RBT for prevention of *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease in HIV+ patients with CD4 counts less than or equal to 100 cells/ml. Program and Abstracts of the 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Alexandria, Virginia, 1996

32. Dworkin M, Hanson D, Jones J, et al: The risk for *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) and disseminated non-tuberculous mycobacteriosis (dMb) after an antiretroviral therapy (ART) associated increase in the CD4+ T-lymphocyte count. Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Alexandria, Virginia, 1999

33. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 338:853, 1998

34. Currier JS, Williams PL, Koletar S, et al: A randomized, placebo-controlled trial of azithromycin prophylaxis for the prevention of *Mycobacterium avium* complex (MAC) in subjects with increases in CD4⁺ cells on antiretroviral therapy (abstr LB1). Late Breaker Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 26-29, 1999

35. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, et al: Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. Roche Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. N Engl J Med 334:1491, 1996

36. Brosgart CL, Louis TA, Hillman DW, et al: A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. AIDS 12:269, 1998 [PMID 9517989]

37. Report of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection and Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. MMWR 47:1, 1998

38. Carpenter CCJ, 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

39. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al: Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 277:1962, 1997

40. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, et al: Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 278:1291, 1997 [PMID 9360926]
41. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al: Identification of a reservoir for HIV-1 patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 278:1295, 1997 [PMID 9360927]
42. 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 [PMID 8648207]
43. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al: A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV infected adults with CD4 cell counts 200-500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 335:1081, 1996
44. Randomized trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR Trial. CAESAR Coordinating Committee. *Lancet* 349:413, 1997
45. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al: Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200-500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 333:1662, 1995 [PMID 7477218]
46. Kuritzkes DR, Marschner IC, Johnson VA, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of lamivudine (3TC) in combination with zidovudine (ZDV), stavudine (d4T), or didanosine (ddI) in treatment-naïve patients. Program and Abstracts of the Fifth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 1-5, 1998
47. Pollard RB, Peterson D, Hardy D, et al: Randomized double-blind study of combination therapy with didanosone and stavudine in HIV-infected individuals. *Antiviral Therapy* 2(suppl): S89, 1997
48. Havlir DV, Friedland G, Richman DD, et al: Combination zidovudine and stavudine therapy versus other nucleosides: report of two randomized trials (ACTG 290 and 298). Program and Abstracts of the Fifth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 1-5, 1998
49. Cohen C, Sun E, Cameron W, et al: Ritonavir-saquinavir combination treatment in HIV-infected patients (abstract LB7b). Program and Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, New Orleans, September 15-18, 1996

50. Ruiz N, Dupont Merck Study Group: A double-blind pilot study to evaluate the antiretroviral activity and tolerability of DMP266 in combination with indinavir (Cohort III). Program and Abstracts of the Fourth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, January 30-February 3, 1997
51. 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
52. 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 [PMID 8552144]
53. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al: The toxicity of azidothymidine (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 [PMID 3299090]
54. Bari A: Severe toxicity of fialuridine. *N Engl J Med* 334:1135, 1996
55. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al: The efficacy of azidothymidine (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 [PMID 3299089]
56. 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 [PMID 1969115]
57. 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 [PMID 1970466]
58. Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff 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 [PMID 1346337]
59. 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 [PMID 7616988]
60. 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 [PMID 7913730]

61. 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 [PMID 8100611]
62. 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
63. Larder BA, Darby G, Richman DD: HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 243:1731, 1989 [PMID 2467383]
64. Larder BA, Kemp SD: Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 246:1155, 1989 [PMID 2479983]
65. Portegies P, de Gans J, Lange JMA, et al: Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. *BMJ* 299:819, 1989 [PMID 2510843]
66. 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 [PMID 2139173]
67. 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 [PMID 1353607]
68. 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 [PMID 7726705]
69. 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 [PMID 7906384]
70. 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, double-blind clinical trial. *Ann Intern Med* 120:360, 1994 [PMID 7905722]
71. 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 [PMID 2536257]

72. 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
73. 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 [PMID 1323615]
74. 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
75. Spruance SL, Pavia AT, Mellors JW, et al: Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients: a randomized, double-blind, controlled trial. Bristol-Myers Squibb Stavudine/019 Study Group. *Ann Intern Med* 126:355, 1997
76. 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. *Antimicrob Agents Chemother* 36:733, 1992
77. 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 [PMID 1283519]
78. 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 [PMID 7539472]
79. 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 [PMID 7685907]
80. 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 [PMID 1716788]
81. 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 [PMID 7477218]

82. Kuritzkes DR, Quinn JB, Benoit SL, et al: Drug resistance and virologic response in NUCA 3001, a randomized trial of lamivudine (3TC) versus zidovudine plus 3TC in previously untreated individuals. *AIDS* 10:975, 1996 [PMID 8853730]
83. Merluzzi VJ, Hargrave KD, Labadia M, et al: Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Science* 250:1411, 1990 [PMID 1701568]
84. 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 [PMID 1717988]
85. 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 [PMID 1716683]
86. Mellors JW, Dutschman GE, Im 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 [PMID 1372083]
87. 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 [PMID 7594683]
88. 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 [PMID 7533197]
89. 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 [PMID 7690462]
90. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al: Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 124:1019, 1996 [PMID 8633815]
91. Montaner JSG, INCAS Study Group: A randomized, double blinded comparative trial of the effects of zidovudine, didanosine, and nevirapine combinations in antiviral naive, AIDS free, HIV-infected patients with CD4 cell counts $200-600/\text{mm}^3$ (abstract Mo.B.294). XI International Conference on AIDS, Vancouver, British Columbia, July 7-12, 1996
92. 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 [PMID 2837759]

93. 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 [PMID 2204060]
94. 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
95. 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
96. 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 [PMID 2405486]
97. 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 [PMID 1688646]
98. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, et al: Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science* 248:358, 1990 [PMID 2183354]
99. Flexner C: HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 338:1281, 1998
100. Kitchen VS, Skinner C, Ariyoshi K, et al: Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet* 345:952, 1995 [PMID 7715294]
101. Condra JH, Schief WA, Blahy OM, et al: In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 374:569, 1995 [PMID 7700387]
102. Danner SA, Carr A, Leonard JM, et al: A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 333:1528, 1995 [PMID 7477167]
103. Markowitz M, Saag M, Powderly WG, et al: A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med* 333:1534, 1995 [PMID 7477168]
104. 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

105. Vella S, Galluzzo C, Giannini G, et al: Saquinavir/zidovudine combination in patients with advanced HIV infection and no prior antiretroviral therapy: CD4⁺ lymphocyte/plasma RNA changes, and emergence of HIV strains with reduced phenotypic sensitivity. *Antiviral Res* 29:91, 1996 [PMID 8721555]
106. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, et al: Combination therapy with zidovudine, didanosine, and saquinavir. *Antiviral Res* 29:99,1996 [PMID 8721557]
107. Gulick R, Mellors J, Havlir D, et al: Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 337:735, 1997
108. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al: A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 337:725, 1997 [PMID 9287227]
109. 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
110. Saag M, Knowles M, Chang Y, et al: Durable effect of Viracept (nelfinavir mesylate, NFV) in triple combination therapy. Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, September 28-October 1, 1997
111. Schooley RT, The 141W94 International Study Group: Preliminary data on the safety and antiviral efficacy of the novel protease inhibitor 141W94 in HIV-infected patients with 150-400 CD4⁺ cells/mm³(abstr LB7b). Program and Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, New Orleans, September 15-18, 1996
112. Schooley RT, The 141W94 International Study Group: Preliminary data from a Phase I/II study on the safety and antiviral efficacy of the combination of 141W94 plus 1592U89 in HIV-infected patients with 150-400 CD4 cells (abstr LB3). Program and Abstracts of the Fourth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC, January 30-February 3, 1997
113. 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 [PMID 2334156]

114. 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 [PMID 2114476]
115. 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
116. 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 [PMID 1714522]
117. 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 [PMID 8097906]
118. 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 [PMID 1317143]
119. Najera I, Holguin A, Quinones-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 [PMID 7983713]
120. 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 [PMID 7905522]
121. 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 [PMID 8133086]
122. 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 [PMID 7751690]
123. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al: In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 374:569, 1995 [PMID 7700387]
124. Molla A, Korneyeva M, Gao Q, et al: Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance in ritonavir. *Nat Med* 2:760, 1996 [PMID 8673921]

125. D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, et al: Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 122:401, 1995 [PMID 7856987]
126. Parkin N, Whitcomb J, Smith D, et al: The use of a rapid phenotypic HIV-1 drug resistance and susceptibility assay in analyzing the emergence of drug-resistant virus during triple combination therapy (abstr LB1). Late Breaker Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, September 28-October 1, 1997
127. Imrie A, Beveridge A, Genn W, et al: Transmission of human immunodeficiency virus type 1 resistant to nevirapine and zidovudine. *J Infect Dis* 175:1502, 1997 [PMID 9180194]
128. Update: provisional public health service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *MMWR* 45:468, 1996
129. Public health service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 47(No. RR7):1, 1998
130. 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 [PMID 8638160]

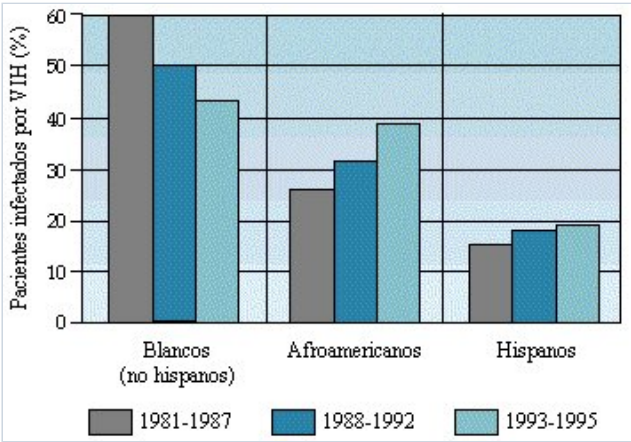


Figura 1a Epidemiología de la infección por VIH por etnias y comportamiento de riesgo Se muestran los cambios en los patrones epidemiológicos de la infección por el VIH-1 en los Estados Unidos por etnia (a) y comportamiento de riesgo (b) de 1981 a 1995.

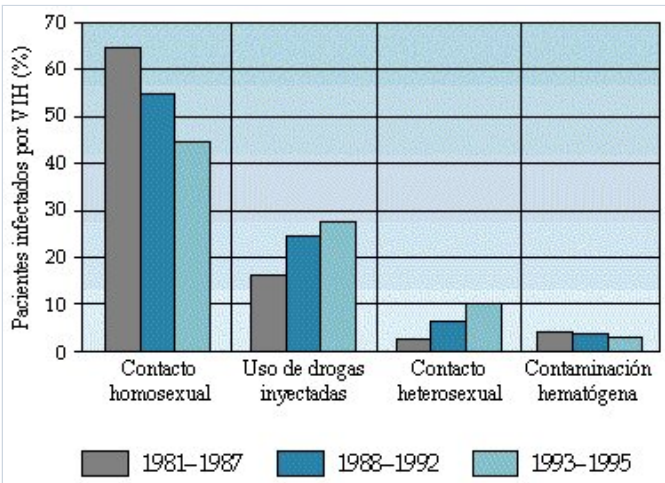


Figura 1b Epidemiología de la infección por VIH por etnias y comportamiento de riesgo Se muestran los cambios en los patrones epidemiológicos de la infección por el VIH-1 en los Estados Unidos por etnia (a) y comportamiento de riesgo (b) de 1981 a 1995.

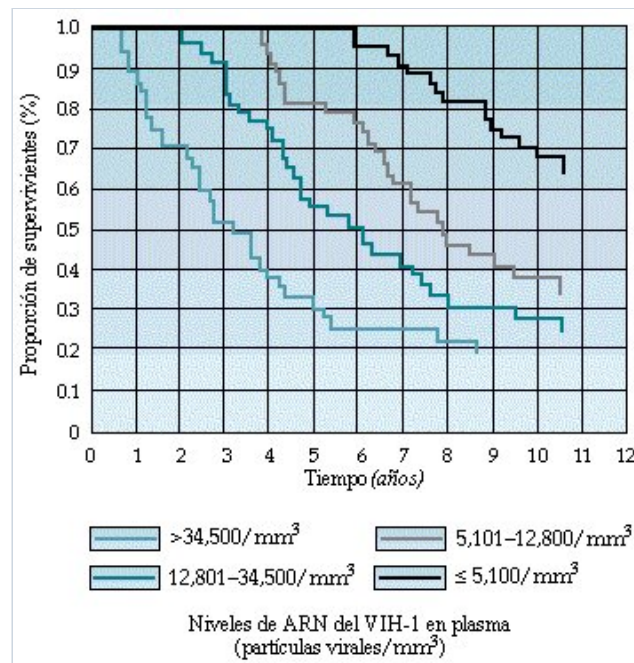


Figura 2 Riesgo de muerte en función del nivel de VIH-1. Se muestra el riesgo de morir en función de los niveles en plasma del ARN del VIH-1 en el estudio multicéntrico de cohortes de pacientes con SIDA. 130

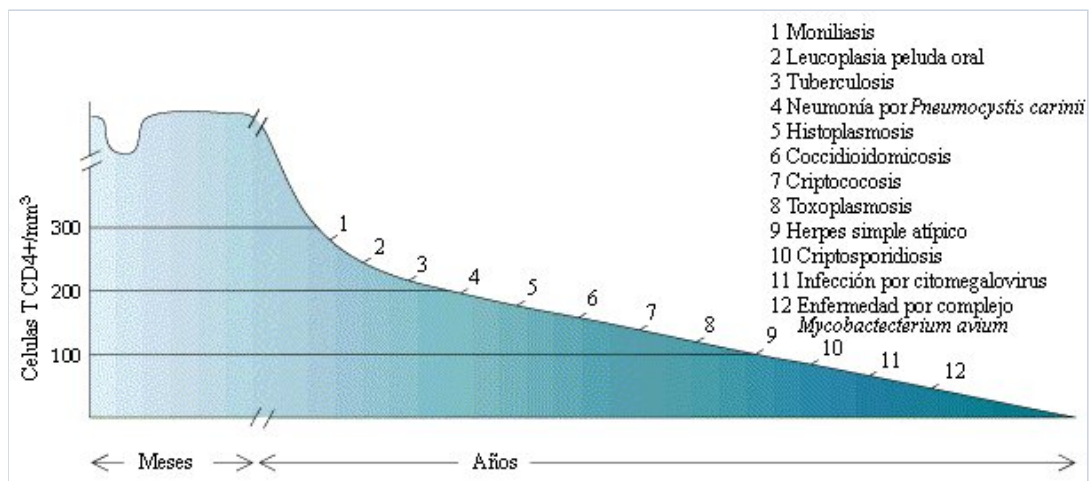


Figura 3 Cuenta de células T e infecciones oportunistas. Al disminuir la cuenta de células T CD4+ en las personas infectadas por el VIH-1, aumenta el riesgo de que ciertos patógenos oportunistas se reactiven y produzcan infección sistémica. Estas infecciones oportunistas, que definen el SIDA en presencia de infección por VIH-1, no necesariamente ocurren en todas las personas en el orden mostrado.