

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Volumen **23**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Marzo **2003**
January-March

Artículo:




Esquemas de tratamiento antirretroviral
recomendados para pacientes sin
tratamiento previo

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Esquemas de tratamiento antirretroviral recomendados para pacientes sin tratamiento previo

CENTRO NACIONAL PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DEL VIH/SIDA E ITS.
COMITÉ DE ATENCIÓN INTEGRAL

La morbi-mortalidad en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana se ha modificado dramáticamente con la inclusión de los inhibidores de proteasa (IP) en 1996 y más recientemente con la inclusión de esquemas ahorradores de IP con análogos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa ITRNN (efavirenz y nevirapina), así como combinaciones con tres análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa ITRAN (AZT, 3TC, ABC). Todas estas combinaciones conforman los esquemas que se denominan "tratamiento antirretroviral altamente activo" (TARAA que es equivalente a sus siglas en inglés HAART) y los cuales tienen un seguimiento protocolizado máximo al momento actual de 5 años.

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

El éxito del tratamiento antirretroviral requiere un alto grado de adherencia por parte del paciente, ya que numerosos estudios muestran que cifras por arriba de un 95% se asocian a una excelente respuesta virológica

e inmunológica, así como a menor estancia hospitalaria y menor riesgo de progresión de la enfermedad.

La elección de la terapia inicial es de vital importancia para preservar opciones futuras. Deben evitarse tratamientos subóptimos que no logren una supresión virológica y que afecten la eficacia de tratamientos posteriores debido a la generación de resistencias cruzadas y obliguen a usar esquemas de rescate más complejos, menos tolerados y por lo general, más tóxicos, repercutiendo importantemente en la adherencia a los tratamientos por parte de los pacientes.

Las siguientes recomendaciones establecen los lineamientos de selección inicial de antirretrovirales (ARV) con base en la evidencia clínica existente y en la opinión de los especialistas que las elaboraron. En muchos aspectos tratados en ellas, la evidencia clínica que existe es insuficiente para ser categórico en las afirmaciones que se hacen. Asimismo, en las recomendaciones de esquemas, la primera y segunda alternativa establecidas son equivalentes en eficacia, aunque en opinión de los especialistas que las elaboran hay algunas ventajas que justifican colocar a un esquema como primera alternativa. De ninguna manera puede considerarse mala práctica médica el uso de esquemas colocados como segunda alternativa. Finalmente, es importante señalar que estas recomendaciones son vigentes al momento de su elaboración (agosto del 2002), pero que debido a la naturaleza continuamente cambiante del conocimiento en esta área, las opiniones expresadas son sujetas a cambio de acuerdo a información nueva que se vaya haciendo pública.

Los objetivos del tratamiento ARV son:

- Supresión virológica máxima y duradera
- Reconstitución y/o preservación de la función inmune

Correspondencia: Dra. Griselda Hernández Tepichín.
Secretaría del Comité de Atención Integral CONASIDA.
conasida@prodigy.net.mx

- Mejoría de la calidad de vida
- Reducción de la morbi-mortalidad asociada a la infección por VIH

Características relevantes del régimen de ARV para la selección de tratamiento de inicio:

- Potencia
- Efectos colaterales
- Potencial para opciones futuras
- Enfermedades y condiciones concomitantes
- Embarazo o riesgo de embarazo
- Medicamentos concomitantes (interacciones)
- Costo y acceso
- Potencial influencia del esquema sobre adherencia (facilidad de administración)

Expectativas del esquema IDEAL de tratamiento antirretroviral de inicio (por orden de importancia):

- Potente: Evidencia en estudios clínicos de un porcentaje elevado de respuesta virológica
- Bien tolerado: Pocos efectos colaterales a corto y largo plazo
- Simple de administrar: Esquema con un número bajo de tabletas por día, que se pueda administrar 1 ó 2 veces como máximo al día y que no tenga restricciones alimenticias
- Sin interacciones medicamentosas o que no sean clínicamente significativas
- Que permita preservar opciones futuras en caso de falla
- Con elevada barrera genética para el desarrollo de resistencia (que requiera varias mutaciones puntuales para expresar resistencia fenotípica)

- Sin efectos teratogénicos
- Accesible desde el punto de vista económico

Los posibles esquemas de inicio

En el momento actual las tres combinaciones más comunes para inicio de tratamiento son 2 ITRAN y 1 ITR-NN, 2 ITRAN y 1 ó 2 IP (en el caso de potenciación con uso de bajas dosis de ritonavir) y 3 ITRAN. Las características positivas y negativas de cada una de estas posibles combinaciones se expresan en el cuadro 1. Vale la pena mencionar que la potencia, posibilidad de preservar opciones futuras y costo es en ocasiones muy diferente entre las diversas alternativas de esquemas.

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

Esquemas de ARV recomendados para tratamiento de inicio

El cuadro 2 nos muestra cuáles son los esquemas de inicio más recomendados para situaciones específicas de acuerdo a estado clínico, conteo de células CD4+ y valores basales de carga viral plasmática.

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

Cuadro 1. Características de los esquemas antirretrovirales recomendados para inicio de tratamiento.

Esquema	Potencia	Tolerabilidad	Facilidad de administración	Interacción con otros medicamentos	Potencial de secuenciación	Barrera genética	Costo (precio gobierno)
2 ITRAN + 1 ITRNN	+++ /++++ ^a	++++	++++	+++	+++	+	+ /++++ ^d
2 ITRAN + IP/r (b)	++++	++	++	++++	++ /++++ ^c	+++	+ /++++ ^c
3 ITRAN	+++	++++	++++	++	+	++	+++

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

^a +++ para nevirapina y ++++ para efavirenz

^b Excepto nelfinavir

^c ver cuadro 4

^d + para efavirenz y +++ para nevirapina

Cuadro 2. Tratamiento antirretroviral en pacientes sin tratamiento previo.

Situación clínica		1a Alternativa	2da Alternativa
CD4 200-350	CV \geq 100,000	2 ITRAN* + EFV	2 ITRAN* + IDV/r o NFV o SQV/r**
	CV < 100,000	2 ITRAN* + 1 ITRNN (EFV o NVP) o 3 ITRAN (AZT-3TC-ABC)	2 ITRAN* + IDV/r o NFV o SQV/r**
CD4 100-200 sin evidencia clínica de enfermedad avanzada		2 ITRAN* + EFV	2 ITRAN* + IDV/r o NFV o SQV/r**
CD4 < 100 o evidencia clínica de enfermedad avanzada		2 ITRAN* + IDV/r o NFV o SQV/r**	2 ITRAN* + EFV
En caso de mujer con potencial reproductivo		NVP debe sustituir a EFV en situación de CD4 200-350 con CV < 100,000 En todos los demás casos se recomienda usar 2 ITRAN* + IDV/r o NFV o SQV/r**	

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

** Las opciones se encuentran en orden alfabético, no de preferencia. (r) hace referencia a ritonavir utilizado como refuerzo farmacológico (booster) de acuerdo a nomenclatura internacional. En la selección de cuál inhibidor de proteasa o combinación es preferible, deben de tomarse en cuenta aspectos tales como la potencia, la posibilidad de secuenciación, la toxicidad (v. gr. litiasis en el caso de indinavir), el potencial de apego del paciente y el costo. La dosis recomendada de IDV/r es de 800/100 bid y la de SQV/r de 1,000/100 bid. La dosificación una vez al día de SQV/r (1,600/100) se recomienda sólo para casos en que se espera un excelente apego o que la administración será directamente observada.

En el paciente asintomático, con criterios de inicio de tratamiento y con CD4+ entre 200-350 células/mL y CV < 100,000 copias/mL las tres opciones de tratamiento son válidas desde el punto de vista de efectividad para el control de la replicación viral, sin embargo los efectos colaterales a largo plazo asociados a IP (alteraciones en la distribución de grasa y en el perfil de lípidos con el consecuente riesgo cardiovascular, y de osteopenia), así como en la posibilidad de mejor secuenciación de los esquemas, y mayor preservación de opciones efectivas para futuras fallas, hacen más conveniente el uso de esquemas ahorradores de inhibidores de proteasas.

En aquellos pacientes asintomáticos que cuentan con menos de 350 CD4+ pero con cargas virales elevadas (> 100,000 copias/mL) se consideran óptimos los esquemas ahorradores de IP a base de efavirenz, o bien esquemas con IP. Lo anterior en base a que si bien algunos estudios sugieren una equipotencia entre los no nucleósidos comentados, no existe en el momento actual un consenso al respecto.

Por otro lado la información disponible en este tipo de pacientes con esquemas de triple nucleósido (AZT-3TC-Abacavir) es escasa como para hacer una recomendación.

En pacientes en estadio C3 con gran deterioro del estado general, con CD4 muy bajos (< 100 células) y cargas virales sumamente elevadas (> 100,000 copias/mL), con infecciones oportunistas que requieren tratamiento supresivo (histoplasmosis, cryptococosis), o bien infecciones que se presentan en condiciones de un gran inmunocompromiso (CMV, MAC, toxoplasmosis cerebral), leucoencefalopatía multifocal progresiva o linfoma de SNC, en general, si el paciente lo tolera y no hay una contraindicación médica, se prefiere iniciar con esquemas con IP.

Consideraciones importantes:

Para inicio de tratamiento antirretroviral, existen en nuestro país 15 medicamentos disponibles y aprobados para su uso, los cuales incluyendo su posología se mencionan en el cuadro 3. Por otra parte en el cuadro 4 se mencionan los medicamentos que no deben usarse concomitantemente con los ARV y en el cuadro 5a la interacción que los ARV tienen con otros medicamentos y con otros ARV (cuadro 5b) y las recomendaciones en cada caso. El cuadro 6 recomienda cuáles son los ajustes de dosis que deben realizarse en caso de disfunción orgánica y el cuadro 7 los principales efectos colaterales de los ARV.

Cuadro 3. Antirretrovirales disponibles en México.

Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos		
Nombre genérico	Nombre comercial	Posología
Abacavir	Ziagenavir	300 mg vo c/12 h
Didanosina	Videx	> 60 kg 200 mg vo c/12 h < 60 kg 125 mg vo c/12 h
Didanosina EC (capa entérica)	Videx EC	>60 kg 400 mg vo c/24 h < 60 kg 250 mg vo c/24 h
Lamivudina	3TC	150 mg vo c/12 h
Stavudina	Zerit	> 60 kg 40 mg vo c/12 h < 60 kg 30 mg vo c/12 h
Lamivudina/zidovudina	Combivir	150 mg/300 mg vo c/12 h
Zidovudina	Retrovir	250 ó 300 mg vo c/12 h
Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos		
Nombre genérico	Nombre comercial	Posología
Efavirenz	Stocrin	600 mg vo c/24 h
Nevirapina	Viramune	200 mg vo c/12 h
Inhibidores de proteasa		
Nombre genérico	Nombre comercial	Posología
Amprenavir	Agenerase	1,200 mg vo c/12 h ó 600 mg vo c/12 h + 100 mg ritonavir vo c/12 h 1,200 mg + 100 mg ritonavir vo c/24 h
Indinavir	Crixivan	800 mg vo c/8 h ó 800 mg c/12 h + 100/200 mg ritonavir vo c/12 h
Lopinavir/ritonavir	Kaletra	400 mg/100 mg vo c/12 h (3 cápsulas)
Nelfinavir	Viracept	1,250 mg vo c/12 h
Ritonavir	Norvir	600 mg vo c/12 h
Saquinavir (cápsula de gel blando)	Fortovase	1,800 mg vo c/12 h ó 1,000 mg + 100 mg ritonavir vo c/12 h 1,600 mg + 100 mg ritonavir vo 1 vez al día

Cuadro 4. Fármacos contraindicados con el uso de antirretrovirales.

Medicamento	Inhibidores de proteasa	Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos	Alternativas
Bloqueadores canales calcio	RTV, APV	Ninguno	
Agentes cardiovasculares (amiodarona, propafenona, quinidina)	RTV, LPV	Ninguno	
Antihistamínicos (astemizol, terfenadina)	IDV, RTV, SQV, NFV, APV, LPV	Delavirdina	Loratadina Fenoxefanida Cetirizina Epinastina
Procinéticos (cisaprida, metoclopramida)	IDV, RTV, SQV, NFV, APV, LPV	Delavirdina Efavirenz	
Neurolépticos	RTV, LPV	Ninguno	Lorazepan Temazepan
Psicotrópicos (midazolam, triazolam)	IDV, RTV, SQV, NFV, APV, LPV	Delavirdina Efavirenz	
Ergotamina	IDV, RTV, SQV, NFV, APV, LPV	Delavirdina Efavirenz	
Hierbas medicinales (hierba de San Juan)	IDV, RTV, SQV, NFV, APV, LPV	Ninguno	
Hipolipemiantes (sinvastatina, lovastatina)	IND, RTV, SQV, NFV, APV, LPV	DLV	Atorvastatina Pravastatina Fluvastatina Cervastatina

* RTV (Ritonavir), APV (Amprenovir), LPV (Lopinavir), IDV (Indinavir), SQV (Saquinavir), NFV (Nelfinavir).

Cuadro 5a. Interacciones medicamentosas relevantes.
Análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa e inhibidores de la proteasa

Droga	Nevirapina (NVP)	Efavirenz (EFV)	Indinavir (IDV)	Lopinavir (LPV/r)	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV)
Antimicóticos						
Ketoconazol	Aumenta NVP 15-30% Disminuye Ketoco. 63% Recomendación: No coadministrar	No hay datos	Aumenta IDV 68% Recomendación: Cambiar IDV a 600 mg c/8 h	Disminuye LPV 13% Aumenta Keto. 3 veces Recomendación: Ninguna	No ajustar dosis	Aumenta SQV 3 veces Recomendación: Dosis estándar
Antimicobacterias						
Rifampicina	Disminuye NVP 37% Recomendación: Uso con cautela: Vigilar efecto antiviral	Disminuye EFV 25-33% Recomendación: No modificar dosis EFV	Disminuye IDV 89% Recomendación: No coadministrar	Disminuye AUC 75% de LPV Recomendación: No coadministrar	Disminuye NFV 82% Recomendación: No coadministrar	Disminuye SQV 84% cuando se da sin RTV Recomendación: Si se usa SQV/RTV puede usar rifampicina 600 mg diarios o 2-3 veces a la semana
Rifabutina	Disminuye NVP 16% Recomendación: Dosis estándar	EFV sin cambios Disminuye rifabutina 35% Recomendación: Aumentar dosis de rifabutina a 450-600 mg día o 600 mg 2-3 veces a la semana No cambia EFV	Disminuye IDV 32% Aumenta rifabutina 2 veces Recomendación: Disminuir dosis de rifabutina a 150 mg día o 300 mg 2-3 veces a la semana Cambiar dosis de IDV a 1,000 mg c/8 h	Aumenta AUC de rifabutina 3 veces Recomendación: Disminuir dosis de rifabutina a 150 mg día no cambia LPV/r	Disminuye NFV 32% Aumenta rifabutina 2 veces Recomendación: Disminuir dosis de rifabutina a 150 mg día o 300 mg 2-3 veces a la semana Aumentar dosis de NFV a 1,000 mg c/8 h	Disminuye SQV 40% (RTV) aumenta los niveles de rifabutina 4 veces Recomendación: Si usa SQV/RTV use rifabutina 150 mg 2-3 veces a la semana
Claritromicina	Aumenta NVP 26% Disminuye claritromicina 30% Recomendación: Dosis estándar	EFV sin cambios Disminuye claritromicina 39% Recomendación: No coadministrar	Aumenta claritromicina 53% Recomendación: Dosis estándar	No hay datos	No hay datos	Aumenta claritromicina 45% Aumenta SQV 177% Recomendación: Dosis estándar
Anticonceptivos orales						
Estrógenos y progestágenos	Disminuye estradiol 20%	Aumenta estradiol 37% No hay datos de otros compuestos	Cuando se use con RTV: Disminuye estradiol Recomendación: Use métodos alternativos o adicionales	Disminuye estradiol 42%	Disminuye estradiol 47% Disminuye noretindrona 18%	Cuando se usa con RTV Disminuye estradiol
Metadona	Disminuye significativamente la metadona	Disminuye significativamente la metadona	No hay cambios, pero puede disminuir si se da con dosis bajas de RTV	Disminuye la AUC de metadona 53%	Puede disminuir los niveles de metadona	No hay datos, pero puede disminuir si se da con dosis bajas de RTV Cuando se da SQV con dosis bajas de RTV
Recomendación: Puede ocurrir Sx. de abstinencia lo que requeriría aumentar la dosis de metadona						

Cuadro 5b. Interacciones de los inhibidores de proteasa con otros ARV.

	Ritonavir	Indinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
Saquinavir	SQV-aumenta sustancialmente Recomendación: Saquinavir 1,000 mg + RIT 100 mg c/12 h	Antagonista Recomendación: Datos insuficientes	SQV-incremento moderado Recomendación: NFV dosis habitual. SQV 800 mg c/ 8 h ó 1,200 mg c/12 h	SQV y APV-decremento Recomendación: Datos insuficientes	SQV-decremento Recomendación: Datos insuficientes	SQV-incremento moderado Recomendación: DLV dosis habitual. SQV 800 mg c/8 h	SQV-decremento Recomendación: No combinar
Ritonavir		IDV-incrementa sustancialmente Recomendación: IDV 800 mg + RIT 100/200 mg c/12 h	NFV-incremento moderado Recomendación: NFV 500-750 mg + RIT 400 mg c/12 h	APV-incremento moderado Recomendación: Datos insuficientes para APV, APV 600-1,200 mg + RIT 100-200 mg c/12 h	Sin interacción Recomendación: Dosis estándar	RTV-incremento moderado Recomendación: DLV dosis estándar. RIT no hay datos	EFV y RTV-incremento leve en ambos Recomendación: EFV dosis estándar. RIT 500-600 mg c/12 h
Indinavir			IDV-incremento moderado Recomendación: Datos insuficientes IDV 1,200 mg + NFV 1,250 c/12 h	Incremento APV Decremento IDV Recomendación: Dosis estándar	IDV-decremento Recomendación: NVP dosis estándar. IDV 1,000 mg c/8 h	IDV-incremento moderado Recomendación: DLV dosis estándar. IDV 600 mg c/6 h	IDV-decremento moderado Recomendación: EFV dosis estándar. IDV 1,000 mg c/8 h
Nelfinavir				APV-incremento Recomendación: Dosis estándar	Sin interacción Recomendación: Dosis estándar	NFV-incremento moderado Recomendación: Datos insuficientes	Sin interacción Recomendación: Dosis estándar
Amprenavir					Sin datos suficientes	Sin datos suficientes	APV-Decremento Recomendación: EFV dosis estándar. APV 1,200 mg + RIT 200 mg c/12 h

RECOMENDACIONES ESPECIALES PARA LOS ESQUEMAS ARV DE INICIO

Combinaciones de análogos nucleósidos

Aun cuando las posibilidades de combinaciones entre análogos nucleósidos (ITRAN) son múltiples, las más usadas son descritas en el cuadro 8 de las cuales los esquemas con zalcitabina (ddC) se han excluido basados en una menor potencia, mayor toxicidad y administración tres veces al día. Como es posible apreciar, son muchas las características que en algunos casos son mejores para un esquema o malas para otro. Es

importante mencionar que dada su equipotencia todos los esquemas mencionados son una buena opción, sin embargo hemos descartado d4T + ddI por el mayor riesgo de pancreatitis y neuropatía, así como de toxicidad mitocondrial que se generan con la administración conjunta y a ddI + 3TC por la poca experiencia clínica existente y la pobre capacidad de secuenciación que tiene.

Así los esquemas más recomendados son AZT + ddI, AZT + 3TC y d4T + 3TC. Es importante señalar que para la elaboración de estas recomendaciones se consideró la combinación de AZT- 3TC en tableta úni-

Cuadro 6. Uso de ARV en insuficiencia renal, diálisis e insuficiencia hepática.

Medicamento	Dosificación en insuficiencia renal Depuración de creatinina			Hemodiálisis ¹	Diálisis peritoneal ¹	Insuficiencia hepática
	50-80 mL/min	10-50 mL/min	< 10 mL/min			
Análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa						
Abacavir	SA	SA	SA	SA	SA	Evítese o reduzca dosis en casos severos. No existe una recomendación formal disponible
Didanosina	250 mg c/24 h	150-250 mg c/24 h	> 60 kg: 100 mg c/24 h < 60 kg: 50 mg c/24 h	> 60 kg: 200 mg c/24 h < 60 kg: 125 mg c/24 h	Igual que hemodiálisis	Evítese o reduzca dosis en casos severos. No existe una recomendación formal disponible.
Lamivudina	SA	150 mg c/24 h	25-50 mg c/24 h	25-50 mg c/24 h	Igual que hemodiálisis	SA
Estavudina	SA	20 mg c/24 h o c/12 h	20 mg c/24 h	> 60 kg: 20 mg c/24 h < 60 kg: 15 mg c/24 h	Igual que hemodiálisis	SA
Zalcitabina	SA	0.75 mg c/24 h o c/12 h	Evítese o 0.75 mg c/24 h	0.75 mg posdiálisis	Igual que hemodiálisis	Evítese o reduzca dosis en casos severos. No existe una recomendación formal disponible.
Zidovudina	SA	100-200 mg c/12 h	100 mg c/12 h	SA	SA	Reduzca dosis un 50% o doble el intervalo entre las dosis.
Análogos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa						
Nevirapina	SA	200 mg c/24 h si DpCr < 25 mL/min	200 mg c/24 h	200 mg c/24 h posdiálisis	Igual que hemodiálisis	Evítese o reduzca dosis en casos severos. No existe una recomendación formal disponible.
Efavirenz	SA	SA	SA	SA	SA	No existe información disponible.
Inhibidores de proteasa						
Nelfinavir	SA	SA	SA	Datos contradictorios. Se requiere monitorización de niveles terapéuticos	SA	Reduzca dosis en casos severos. No existe una recomendación formal disponible. Se recomienda monitorizar niveles terapéuticos
Indinavir	Evítese	Evítese	Evítese	SA	SA	Reduzca dosis en casos severos. No existe una recomendación formal disponible. Se recomienda monitorizar niveles terapéuticos
Saquinavir	SA	SA	SA	SA	SA	Reduzca dosis en casos severos. No existe una recomendación formal disponible. Se recomienda monitorizar niveles terapéuticos
Ritonavir	SA	SA	SA	SA	SA	Evítese como IP sólo, puede utilizarse como "booster"
Amprenavir	SA	SA	SA	SA	SA	Reduzca dosis en casos severos a 300-450 mg c/12 h Child-Pugh 5-8:450 mg c/12 h Child-Pugh 9-12:300 mg c/12 h
Lopinavir	SA	SA	SA	SA	SA	Reduzca dosis en casos severos. No existe una recomendación formal disponible. La monitorización de niveles terapéuticos puede ser de utilidad.

¹ Administración posdiálisis
SA: Sin ajuste de dosis

Cuadro 7. Efectos colaterales/tóxicos relevantes de los ARV.

Inhibidores de transcriptasa reversa análogos nucleósidos. Efectos de grupo: Náusea, vómito, elevación de transaminasas/hepatitis, acidosis láctica con esteatosis hepática, lipoatrofia, toxicidad mitocondrial (miopatía y neuropatía periférica)

Antirretroviral	Categoría de efecto adverso						Comentarios
	Hematológico	Hepático	Pancreático	Piel	Metabólico	NP	
Abacavir (ABC)	+	+++	+	+++	AL	+	Reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal en 2-5%, primeras 6 semanas. No retratar
Didanosina (ddl)	+	+++	+++	-	AL	++++	Pancreatitis (más en combinación d4T) Neuropatía periférica es la más común Diarrea, náusea (dependiente de formulación) Pigmentación retiniana y neuritis óptica Más riesgo de AL en embarazada con d4T-ddl
Estavudina (d4T)	+	++++	++++	-	AL	++++	Pancreatitis y neuropatía periférica más con ddl Alts. sueño, manía Debilidad muscular ascendente (rara) Más riesgo de AL en embarazada con d4T-ddl
Lamivudina (3TC)	++	++	+++	++	AL	+++	Bien tolerado. Pancreatitis más común en niños con enfermedad avanzada Los más comunes son neuropatía periférica, neutropenia y elevación de transaminasas
Zalcitabina (ddC)	+	+++	+++	-	AL	++++	Neuropatía periférica Úlceras orales (estomatitis) Toxicidad potencial con el uso de otros ITRAN
Zidovudina (AZT)	+++	++	++	+	AL	—	Mielosupresión: anemia, neutropenia Macrocitosis en casi 100% Miopatía en 17%, cardiomiopatía rara Cefalea, insomnio, astenia y coloración azul a negra de uñas

Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos. Efectos colaterales de grupo: rash y hepatitis

Antirretroviral	Categoría de efecto adverso						Comentarios
	Hematológico	Hepático	Pancreático	Piel	Metabólico	SNC	
Efavirenz (EFV)	—	++	—	++++	Incremento TG y COL	++++	Efectos diversos de SNC: mareos, insomnio, somnolencia, pesadillas, psicosis (1-2%), depresión aguda; se resuelven en 2-4 semanas Rash 10% raro grave (menos 1%) Teratogénico en primates Incrementa riesgo de toxicidad hepática en caso de co-infección con hepatitis B o C
Nevirapina (NVP)	—	+++	—	++++	—	+	Rash en hasta 16%, 8% grave (Stevens-Johnson) Hepatitis aguda. Incrementa riesgo de toxicidad hepática en caso de co-infección con hepatitis B o C

Cuadro 7. Efectos colaterales/tóxicos relevantes de los ARV.

Antirretroviral	Categoría de efecto adverso						Comentarios
	Hematológico	Hepático	Pancreático	Piel	Metabólico	SNC	
Amprenavir (AMP)	+	+++	—	—	Alts. lípidos y glucosa	++	Intolerancia gastrointestinal: náusea, vómito Rash, parestesias orales, depresión SNC
Indinavir (IDV)	+	+++	—	++	Alts. lípidos y glucosa	—	Nefrolitiasis 4-10%, amerita hidratación Intolerancia gastrointestinal. Náusea (10-15%) reflujo esofágico 3% Subjetivos: cefalea, astenia, visión borrosa, mareos, rash, sabor metálico, alopecia Distrofia ungueal Hiperbilirrubinemia indirecta en 10%
Lopinavir/ ritonavir (LPV/r)	+	++	+	++	Alts. lípidos y glucosa	++	Intolerancia gastrointestinal: náusea, vómito, diarrea, cefalea y astenia, los más comunes Sol. Oral con 42% alcohol Diarrea común (10-30%), se resuelve en días/semanas Polvo: contiene fenilalanina (11.2 mg/g)
Nelfinavir (NFV)	+	++	—	+	Alts. lípidos y glucosa	—	Intolerancia gastrointestinal. Náuseas, vómito Parestesias, alteraciones del gusto Redistribución de grasa Lab. incremento de triglicéridos > 200%
Ritonavir (RTV)	+	+++	—	—	Alts. lípidos y glucosa	—	Intolerancia gastrointestinal. Náuseas, vómito Parestesias, alteraciones del gusto Redistribución de grasa Lab. incremento de triglicéridos > 200%
Saquinavir (SQV)	+	++	—	+	Alts. lípidos y glucosa	—	Intolerancia gastrointestinal: náusea, diarrea (10-20%) y dispepsia. Cefalea

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

ca y el ddI con capa entérica que permite una sola administración al día. La próxima introducción de presentaciones como la de lamivudina (3TC) de 300 mg una vez al día, así como la de estavudina (d4T) también una vez al día seguramente cambiará las posibilidades de adherencia, pero influirá poco en la potencia y efectos colaterales.

Esquemas con ITRNN

Entre los ITRNN no debe de usarse delavirdina por su menor potencia, mayores interacciones farmacológicas y su necesidad de administrarse 3 veces al día. Es

importante mencionar que de los otros dos existen diferencias considerables tanto en potencia como en toxicidad y costo, que deben ser tomadas en cuenta para su elección, tales como una mayor toxicidad a nivel hepático de nevirapina y la toxicidad neurológica a corto plazo y a nivel de lípidos del mismo a largo plazo de efavirenz (cuadro 1).

Esquemas con IP

Las características particulares (ventajas y desventajas) de los esquemas propuestos con IP se expresan en el cuadro 7.

Cuadro 8. Características de las combinaciones de nucleósidos (ITRAN) más usadas.

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

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

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

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

Las combinaciones con ddC no se recomiendan por su menor potencia y su dificultad de administración.

No se recomienda el uso de combinaciones con AZT-d4T, ddl-ddC, ddC-3TC.

Cuadro 9. Principales características de los esquemas de tratamiento inicial con inhibidores de proteasas.

Esquema	Potencia	Tolerancia GI	No. de tabs. (IP)/día	Toxicidad general	Posibilidad de secuenciación	Costo
2 ITRAN + amprenavir/ritonavir	+++	+++	9	+++	?**	++
2 ITRAN + indinavir/ritonavir	+++	++	6	++++	++	+
2 ITRAN + lopinavir/ritonavir	++++	+++	6	+++	?**	++++
2 ITRAN + nelfinavir	+++	++++	10*	++	++++	++++
2 ITRAN + saquinavir/ritonavir	+++	+++	12	++	++	+++

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

* NFV en administración cada 12 horas

** Desconocida

Entre los IP, consideramos que amprenavir debe de excluirse en esquemas de inicio, en vista de la poca información disponible de su eficacia (se están desarrollando actualmente estudios fase III con potenciación con ritonavir). Ritonavir no debe de usarse sólo en esquemas de inicio por su mala tolerancia, efectos colaterales e interacciones medicamentosas. Lopinavir/ritonavir no se recomienda para inicio de tratamiento por su costo y toxicidad metabólica a largo plazo, así como un patrón de resistencia que lo hacen un fármaco útil en falla terapéutica.

Se recomienda que todo esquema de IP debe usarse 1 ó 2 veces al día, por lo tanto debe potenciarse con dosis bajas de ritonavir (r) con excepción del nelfinavir, el cual ha demostrado eficacia en esquemas no potenciados 2 veces al día.

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

Opciones concretas de tratamiento ARV de inicio:

El cuadro 8 muestra todas las opciones que se proponen en esta guía para tratamiento ARV de inicio inclu-

Cuadro 10. Posibles combinaciones para tratamiento ARV inicial (por orden alfabético).

Situación clínica	1a Alternativa	2da Alternativa
Recuento de CD4 200-350 con CV > 100,000	AZT + ddl + EFV AZT + 3TC + EFV D4T + 3TC + EFV	AZT + ddl + IDV/r AZT + 3TC + IDV/r D4T + 3TC + IDV/r AZT + ddl + NFV AZT + 3TC + NFV D4T + 3TC + NFV AZT + ddl + SQV/r AZT + 3TC + SQV/r D4T + 3TC + SQV/r
Recuento de CD4 200-350 con CV < 100,000	AZT + 3TC + ABC AZT + ddl + EFV AZT + 3TC + EFV D4T + 3TC + EFV AZT + ddl + NVP AZT + 3TC + NVP D4T + 3TC + NVP	AZT + ddl + IDV/r AZT + 3TC + IDV/r D4T + 3TC + IDV/r AZT + ddl + NFV AZT + 3TC + NFV D4T + 3TC + NFV AZT + ddl + SQV/r AZT + 3TC + SQV/r D4T + 3TC + SQV/r
CD4 100-200 sin evidencia clínica de enfermedad avanzada	AZT + ddl + EFV AZT + 3TC + EFV D4T + 3TC + EFV	AZT + ddl + IDV/r AZT + 3TC + IDV/r D4T + 3TC + IDV/r AZT + ddl + NFV AZT + 3TC + NFV D4T + 3TC + NFV AZT + ddl + SQV/r AZT + 3TC + SQV/r D4T + 3TC + SQV/r
CD4 < 100 y evidencia clínica de enfermedad avanzada	AZT + ddl + IDV/r AZT + 3TC + IDV/r D4T + 3TC + IDV/r AZT + ddl + NFV AZT + 3TC + NFV D4T + 3TC + NFV AZT + ddl + SQV/r AZT + 3TC + SQV/r D4T + 3TC + SQV/r	AZT + ddl + EFV AZT + 3TC + EFV D4T + 3TC + EFV
En caso de mujer con potencial reproductivo	Con CV < 100,000 copias/mL: AZT + ddl + NVP AZT + 3TC + NVP D4T + 3TC + NVP En todos los demás casos: AZT + ddl + IDV/r, AZT + 3TC + IDV/r ó D4T + 3TC + IDV/r AZT + ddl + NFV, AZT + 3TC + NFV ó D4T + 3TC + NFV AZT + ddl + SQV/r, AZT + 3TC + SQV/r ó D4T + 3TC + SQV/r	

yendo las indicaciones tanto de situación clínica, inmunológica y virológica. El orden de dichas combinaciones es estrictamente alfabético y no de preferencia del panel.

REFERENCIAS

1. Benson CA, Deeks SG, Brun SC et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and

2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis* 2002;185:599-607.

2. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 2001;10:76-111.

3. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999;13:213-224.

4. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults. *JAMA* 2000;283:381-390.

5. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.
6. Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-F58.
7. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy. *JAMA* 2000;284:3128-3129.
8. Eron Jr J, Murphy RL, Peterson D et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: Selection of Thymidine Analog Regimen Therapy (START II). *AIDS* 2000;14:1601-1610.
9. Fletcher CV, Acosta EP, Cheng H et al. Competing drug-drug interactions among multidrug antiretroviral regimens used in the treatment of HIV-infected subjects. *AIDS* 2000;14:2495-2501.
10. Flexner C. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:649-674.
11. Glesby MJ, Hoover DR, Vaamonde CM. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001;184:519-523.
12. Hogg RS, Yip B, Chan KJ et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001;286:2568-2577.
13. Hogg RS, Heath KV, Yip B et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998;279:450-454.
14. Kaplan J, Hanson D, Karon J et al. Late initiation of antiretroviral therapy (at CD4+ lymphocyte count < 200 cells/ μ L) is associated with increased risk of death. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract 520.
15. Kemper CA, Witt MD, Keiser PH et al. Sequencing of protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;15:609-615.
16. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998;12:F9-F14.
17. King M, Bernstein B, Kempf D et al. Comparison of time to achieve HIV RNA < 400 copies/mL and < 50 copies/mL in a phase III, blinded, randomized clinical trial of ABT-378/r vs NFV in ARV-naïve patients. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract 329.
18. Knobel H, Guelar A, Valdecillo G et al. Osteopenia in HIV-infected patients. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract 629.
19. Kurowski M, Kaeser B, Mroziakiewicz A et al. The influence of low doses of ritonavir on the pharmacokinetics of nelfinavir 1,250 mg BID. From: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Canada. Abstract 1639.
20. Li TS, Tubiana R, Katlama C et al. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:1682-1686.
21. Lonergan JT, Behling C, Pfander H et al. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis* 2000;31:162-166.
22. Meyer D, Behrens G, Schneider A et al. Serum lactate in nucleoside analogue treated HIV patients correlates with serum lipids [abstract]. *Antivir Ther* 2000;5(Suppl. 5):54. Abstract P52.
23. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:35-43.
24. Murphy RL, Brun S, Hicks C et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:F1-F9.
25. Murphy RL, Katlama C, Johnson V et al. The Atlantic study. From: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29, 1999; San Francisco, Calif. Abstract LB-22.
26. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H et al. Clinical benefit of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 counts > 350/mm³. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract LB6.
27. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
28. Phillips AN, Staszewski S, Weber R et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001;286:2560-2567.
29. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E et al. Final 12-month results from the COMBINE study. From: 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 7-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 7.
30. Rizzardì GP, de Boer RJ, Hoover S et al. Predicting the duration of antiviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest*. 2000;105:777-782.
31. Robbins G, Shafer R, Smeaton L et al. Antiretroviral strategies in naïve HIV+ subjects: comparisons of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract LbOr20A.
32. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999;341:1865-1873.
33. Staszewski S, Keiser P, Montaner J et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *JAMA* 2001;285:1155-1163.
34. Staszewski S. Update on study 006-EFV + AZT + 3TC versus the current 'standard of care' IDV + AZT + 3TC. *Int J Clin Pract Suppl*. 1999;103:10-15.
35. Sterling TR, Chaisson RE, Bartlett JG et al. CD4+ lymphocyte level is better than HIV-1 plasma viral load in determining when to initiate HAART. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract 519.
36. Tebas P, Powderly WG, Claxton S et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:F63-F67.
37. US Public Health Service. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Updated February 4, 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org/trtgdlns.html#Adult>
38. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CCJ et al. Antiretroviral Treatment for Adult HIV Infection in 2002. Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002;288:222-235.
39. World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Guidelines for a public health approach. April 2002.