



**EXPANSIÓN DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN ENTORNOS
CON RECURSOS LIMITADOS:
DIRECTRICES TERAPÉUTICAS PARA
UN ENFOQUE DE SALUD PÚBLICA**

REVISIÓN DE 2003



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Catalogación por la Biblioteca de la OMS

Organización Mundial de la Salud.

Expansion del tratamiento antirretroviral en entornos con recursos limitados: directrices para un enfoque de salud pública. -- rev. de 2003.

1. Agentes antirretrovirales - farmacología 2. Infecciones por VIH - quimioterapia 3. Resultado del tratamiento 4. Interacciones de drogas 5. Población expuesta 6. Pautas prácticas I. Título.

ISBN 92 4 359155 X

(Clasificación LC/NLM: QV 268.5)

© Organización Mundial de la Salud 2004

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud pueden solicitarse a Comercialización y Difusión, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 2476; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS - ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales - deben dirigirse a la Oficina de Publicaciones, a la dirección precitada (fax: +41 22 791 4806; correo electrónico: permissions@who.int).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud no garantiza que la información contenida en la presente publicación sea completa y exacta. La Organización no podrá ser considerada responsable de ningún daño causado por la utilización de los datos.

Printed in

La elaboración de las presentes directrices no hubiera sido posible sin la participación de numerosos expertos.

La Organización Mundial de la Salud desea expresar su especial gratitud al Comité de Redacción que elaboró este documento. El Comité fue presidido por el Profesor **Scott Hammer**, de la Universidad de Columbia (Nueva York, EE.UU.), y lo integraron los siguientes miembros: **Diane Havlir** (Universidad de California en San Francisco, EE.UU.), **Elise Klement** (Médicos sin Fronteras, Francia), **Fabio Scano** (WHO/IHTM/STB, Suiza), **Jean-Elie Malkin** (ESTHER, Francia), **Jean-François Delfraissy** (CHU Bicêtre, ANRS, París, Francia), **Joep Lange** (International AIDS Society, Suecia), **Lydia Mungherera** (GNP+, Uganda), **Lynne Mofenson** (National Institutes of Health, NICHD, EE.UU.), **Mark Harrington** (Treatment Action Group, Nueva York, EE.UU.), **Mauro Schechter** (Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil), **N. Kumarasamy** (YRG Centre for AIDS Research and Education, India), **Nicolas Durier** (Médicos sin Fronteras, Tailandia), **Papa Salif Sow** (Universidad de Dakar, Senegal), **Shabir Banoo** (Medicines Control Council, Sudáfrica) y **Thomas Macharia** (Hospital Nazareth, Kenya).

Este documento se elaboró a través de un proceso de consultas con expertos en el cual se tuvieron en cuenta las pruebas científicas actuales y los aspectos más recientes del tratamiento de la infección por VIH, centrándose en los entornos con recursos limitados. Tras la elaboración de un borrador de las directrices por el Comité de Redacción en octubre de 2003, el documento fue enviado a más de 200 organizaciones e instituciones asociadas de todo el mundo, y entre el 28 de octubre y el 14 de noviembre se puso a disposición del público, para que lo consultara, en los sitios web de la OMS y de la Coalición internacional para el acceso al tratamiento del VIH (ITAC).

La OMS quiere agradecer los comentarios y aportaciones realizados durante el proceso de consultas públicas por **Alexandra Calmy** (Suiza), **Andrew Hill** (EE.UU.), **Annabel Kanabus** (Reino Unido), **Anthony Amoroso** (EE.UU.), **Anthony Harries** (Malawi), **Arthur Kalichman** (Brasil), **Bernard Taverner** (Senegal), **Beverley Snell** (Australia), **Bess Miller** (EE.UU.), **Brian Eley** (Sudáfrica), **Carrie Jeffries** (EE.UU.), **Charles Gilks** (OMS, Suiza), **Chris Duncombe** (Tailandia), **Chris Green** (Indonesia), **Clement Malau** (Australia), **David Cohn** (EE.UU.), **Diana Gibb** (Reino Unido), **Emmanuele Pontali** (Italia), **Emilia Rivadeneira** (EE.UU.), **Eric van Praag** (EE.UU.), **Fionuala McCulagh** (Camerún), **Francis Onyango** (OMS, AFRO), **François Dabis** (Francia), **Gray Sattler** (Filipinas), **Guido Levi** (Brasil), **Heloisa Marques** (Brasil), **Herbert Peterson** (OMS, Suiza), **Isabelle Girault** (Reino Unido), **Jaime Uhrig** (Myanmar), **Jeffrey Sturchio** (EE.UU.), **Hoia Mukherjee** (Haití), **Jonathan Cohn** (EE.UU.), **José Zúñiga** (EE.UU.), **Karin Timmermans** (Indonesia), **Karyajia Barigye** (EE.UU.), **Keith Alcorn** (Reino Unido), **Kenji Tamura** (OMS, Suiza), **Kulkanaya Chokeyhaibulkit** (Tailandia), **Lali Khotenashvili** (OMS, EURO), **Leon Levin** (Sudáfrica), **Márcia Dal Fabbro** (Brasil), **Marcia Rachid** (Brasil), **Marga Vitgnes** (Sudáfrica), **Maria Vigneau** (OMS, Suiza), **Marinella de la Negra** (Brasil), **Marta Segu** (España), **Monica Beg** (OMS, Suiza), **Mukadi Ya-Diul** (EE.UU.), **Olavo Munhoz** (Brasil), **Paul Jareg** (Noruega), **Paula Fujiwara** (IUATLD, Francia), **Peter Anton** (Sudáfrica), **Peter Godfrey-Faussett** (Reino Unido), **Pier Angelo Todo** (Italia), **Praphan Pranuphak** (Tailandia), **Ricardo Marins** (Brasil), **Richard Laing** (OMS, Suiza), **Robin Gray** (OMS, Suiza), **Rosana Del Bianco** (Brasil), **Sailesh Upadhyay** (Nepal), **Stephen Spector** (EE.UU.), **Sudarshan Kumari** (India), **Taimor Nawaz** (Bangladesh), **Thurma Goldman** (EE.UU.), **Vincent Habiymbere** (OMS, Suiza), **William Burman** (EE.UU.) y **Wladimir Queiroz** (Brasil). Sus aportaciones fueron examinadas por el Comité de Redacción el 26 de octubre de 2003 y, cuando se consideró procedente, se enmendó el proyecto de directrices para tomar en consideración sus sugerencias.

La OMS también desea agradecer a la **Agence Nationale de Recherche contre le Sida** (París), por haber albergado la reunión del Comité de Redacción del 15 al 17 de octubre de 2003.

Este trabajo fue coordinado por **Marco Vitoria** y **Jos Perriens**, de la OMS/HTM, HIV, Ginebra, Suiza.

Índice

Abreviaturas	4
I. Introducción	5
II. Objetivos del documento	7
III. Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral en adolescentes y adultos	9
IV. Regímenes antirretrovirales de primera línea recomendados en adolescentes y adultos	12
V. Razones para cambiar el tratamiento antirretroviral en adolescentes y adultos	20
VI. Monitorización clínica y de laboratorio	23
VII. Elección de regímenes antirretrovirales para adolescentes y adultos en caso de fracaso terapéutico de las combinaciones de primera línea	27
VIII. Consideraciones sobre determinados grupos de pacientes	29
A. Mujeres en edad de procrear o embarazadas	29
B. Niños	31
C. Pacientes con tuberculosis y coinfección por VIH	40
D. Consumidores de drogas inyectables	43
IX. Observancia del tratamiento antirretroviral	44
X. Vigilancia de la farmacoresistencia	46
XI. Conclusiones	47
Apéndice A: Posología de los antirretrovirales en adolescentes y adultos	48
Apéndice B: Sistema de clasificación de la categoría inmunitaria de la infección pediátrica por VIH, basado en el número y el porcentaje de linfocitos T CD4+ según la edad	49
Apéndice C: Resumen de las formulaciones y de las dosis pediátricas	50
Apéndice D: Combinaciones de antirretrovirales en dosis fijas disponibles al 1 de diciembre de 2003	60
Apéndice E: Sistema OMS de estadificación de la infección y de la enfermedad por VIH en adolescentes y adultos	61
Apéndice F: Sistema OMS de estadificación de la infección y de la enfermedad por VIH en niños	62
Referencias	63

Abreviaturas

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
ATV	atazanavir
d4T	estavudina
ddI	didanosina
EFV	efavirenz
FTC	emtricitabina
IDV	indinavir
INNTI	inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa
INTI	inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa
IP	inhibidor de la proteasa
LPV	lopinavir
NFV	nelfinavir
NVP	nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
RTV	ritonavir
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SQV	saquinavir
TARGA	tratamiento antirretroviral de gran actividad
TDF	fumarato de disoproxilo de tenofovir (DCI: tenofovir)
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
ZDV	zidovudina, también conocida como AZT
/r	ritonavir a dosis bajas

INTRODUCCIÓN

La aparición del tratamiento antirretroviral potente en 1996 revolucionó la atención a los pacientes con VIH/SIDA en el mundo desarrollado. Aunque estos tratamientos no son curativos y plantean nuevos retos con respecto a los efectos secundarios y a la farmacorresistencia, han mejorado de forma espectacular la calidad de vida y las tasas de mortalidad y morbilidad, han revitalizado las comunidades y han transformado la percepción que se tenía del VIH/SIDA, hasta el punto de que ya no se considera una plaga, sino una enfermedad crónica tratable.¹

Por desgracia, la mayor parte de los 40 millones de personas que hay en el mundo afectadas por el VIH/SIDA residen en los países en desarrollo y no comparten este pronóstico considerablemente mejor.² Según un cálculo moderado de la OMS, a finales de 2003 había en los países en desarrollo unos seis millones de personas que necesitaban tratamiento antirretroviral inmediato para seguir vivas, pero sólo unas 400 000 estaban recibiendo tratamiento, y más de un tercio de ellas vivían en un único país: Brasil.

En la Sesión de alto nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA celebrada el 22 de septiembre de 2003, la OMS declaró que la falta de acceso al tratamiento antirretroviral constituye una emergencia sanitaria mundial. La OMS pide acciones sin precedentes para garantizar que, a finales del año 2005, al menos tres millones de personas que necesitan tratamiento antirretroviral tengan acceso a él.

Para alcanzar esta meta, la OMS elaborará un marco estratégico basado en los siguientes pilares:

- ⌚ Liderazgo mundial, alianzas fuertes y promoción.
- ⌚ Apoyo urgente y continuado a los países.
- ⌚ Instrumentos normalizados y simplificados para la prestación de tratamientos antirretrovirales.
- ⌚ Suministro eficaz y fiable de los medicamentos y de las pruebas diagnósticas.
- ⌚ Identificación rápida y reaplicación de los nuevos conocimientos y de los éxitos.

Las presentes directrices terapéuticas actualizadas y simplificadas constituyen una piedra angular del plan de la OMS «tres millones para 2005» y proporcionan mayor orientación que sus predecesoras con respecto a los tratamientos de primera y segunda línea. No sólo tienen en cuenta los datos obtenidos en los ensayos clínicos y los estudios observacionales acerca de la eficacia y los efectos colaterales de los regímenes terapéuticos examinados, sino también la experiencia con los tratamientos antirretrovirales adquirida por los programas llevados a cabo

en entornos con recursos limitados, así como el costo y la disponibilidad de los medicamentos en dichos entornos. Mediante la adopción de este enfoque, la OMS procura ayudar a los países y a las regiones en la tarea de proporcionar tratamiento antirretroviral eficaz a los millones de personas que lo necesitan de forma inmediata o inminente. Este documento trata de las recomendaciones acerca del tratamiento antirretroviral y de su monitorización, y está destinado a formar parte de los paquetes asistenciales integrales de los países, que incluyen la prevención y el tratamiento de las infecciones oportunistas, los programas nutricionales y el apoyo psicosocial a las personas infectadas. El tratamiento del VIH, facilitado por estas directrices, complementa todos los esfuerzos posibles de los países para prevenir el contagio del VIH a las personas no infectadas.

Al preparar esta revisión se tuvieron en cuenta los siguientes avances recientes en el campo del tratamiento antirretroviral:

- ③ Los datos de los ensayos clínicos, entre ellos los que indican que la combinación de tres nucleósidos —zidovudina (ZDV)/lamivudina (3TC)/abacavir (ABC)— posee menor eficacia virológica que la triterapia o tetraterapia a base de efavirenz (EFV).
- ③ La disponibilidad del fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF), un análogo de los nucleótidos.
- ③ La preocupación por la toxicidad del componente binucleosídico estavudina (d4T)/didanosina (ddl).
- ③ El mayor reconocimiento de la magnitud de la resistencia cruzada entre las clases farmacológicas de los análogos de los nucleósidos y de los análogos de los nucleótidos.
- ③ La aprobación de un nuevo análogo de los nucleósidos, la emtricitabina (FTC); de un nuevo inhibidor de la proteasa (IP), el atazanavir (ATV), y del inhibidor de la fusión, enfuvirtida, así como la mayor disponibilidad y experiencia clínica con los preparados antirretrovirales genéricos, sobre todo en combinaciones de dosis fijas y en envases blíster. La enfuvirtida no se tratará en este documento debido a su costo y a la necesidad de administrarla por vía parenteral, que hacen inviable su utilización en entornos con recursos limitados.

Estas directrices terapéuticas forman parte del compromiso de la OMS para con el tratamiento de las personas afectadas por el VIH/SIDA. La primera edición de estas recomendaciones, publicada en abril de 2002, reflejaba las mejores prácticas de entonces, basándose en una revisión de las pruebas científicas existentes. Como este campo evoluciona rápidamente, la OMS reconoció desde el principio la necesidad de actualizar las recomendaciones de forma periódica. La presente revisión se ha planteado debido a la disponibilidad de nuevos datos científicos y a la creciente expansión del tratamiento antirretroviral en muchos países.

II. OBJETIVOS DEL DOCUMENTO

En la actualidad, las personas que tienen acceso a los medicamentos antirretrovirales en los países en desarrollo son menos del 5% de las que necesitan esos tratamientos. La OMS considera que, para el año 2005, por lo menos tres millones de personas que precisan atención deberían tener la posibilidad de obtener estos medicamentos, lo cual significa multiplicar por diez la cifra actual.

Estas directrices terapéuticas tienen por finalidad apoyar y facilitar una adecuada gestión y expansión del tratamiento antirretroviral en los años venideros, proponiendo un enfoque de salud pública para alcanzar estos objetivos. Los principios fundamentales de ese enfoque son:

- 1) Ampliar los programas de tratamiento antirretroviral con miras al acceso universal, es decir, que todas las personas que necesiten tratamiento según criterios médicos tengan acceso a él.
- 2) Normalizar y simplificar los regímenes antirretrovirales para favorecer la aplicación eficiente de los programas terapéuticos en entornos con recursos limitados.
- 3) Asegurar que los programas de tratamiento antirretroviral se basen en pruebas científicas para evitar el uso de protocolos terapéuticos que no se ajusten a las normas y comprometan el resultado terapéutico en los pacientes, además de posibilitar la aparición de virus resistentes a los fármacos. Asimismo, es importante tener en cuenta las realidades con respecto a la disponibilidad de recursos humanos, a la infraestructura del sistema de salud y al contexto socioeconómico, de forma que se puedan hacer recomendaciones claras y realistas.

Aunque cabe esperar que este documento sea útil para los clínicos que trabajan en entornos con recursos limitados, ha sido concebido fundamentalmente para uso de los comités técnicos de asesoramiento sobre el tratamiento antirretroviral, de los administradores de los programas nacionales contra el SIDA y de otros planificadores de políticas de alto nivel implicados en la planificación de las estrategias nacionales e internacionales de asistencia a los pacientes infectados por el VIH en los países en desarrollo. Las directrices terapéuticas proporcionan el marco necesario para seleccionar los regímenes antirretrovirales más potentes y factibles, como un componente más de la ampliación de la respuesta asistencial nacional a los individuos infectados por el VIH. Aunque se reconoce la relativa complejidad del tratamiento de la infección por VIH, este marco tiene por objeto normalizar y simplificar el tratamiento antirretroviral, de manera similar a lo hecho con el tratamiento de la tuberculosis en los programas nacionales de lucha contra esta enfermedad. Así pues, se presentan las opciones para los tratamientos de primera y segunda línea, teniendo en cuenta la necesidad de fortalecer sistemas de

salud que suelen carecer de personal suficiente y de medios de monitorización, sin comprometer ni la calidad ni los resultados de los tratamientos ofrecidos.

Entre los temas abordados en estas directrices figuran cuándo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral, qué regímenes antirretrovirales se deben utilizar al comienzo, las razones para cambiar el tratamiento antirretroviral, y los regímenes con qué continuarlo si fuera necesario cambiarlo. Asimismo, se aborda la cuestión de la monitorización terapéutica, con especial referencia a los efectos secundarios de los antirretrovirales y a la observancia del tratamiento, y se incluyen recomendaciones específicas para determinados grupos de pacientes.

III. CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

La OMS recomienda que, en entornos con recursos limitados, el tratamiento antirretroviral se inicie en los adolescentes y los adultos cuando se haya confirmado la infección y se cumpla una de las siguientes condiciones:

- ⌚ Enfermedad por VIH avanzada desde el punto de vista clínico:
 - ⌚ Enfermedad por VIH en el estadio IV de la OMS, independientemente del recuento de linfocitos T CD4+.
 - ⌚ Enfermedad por VIH en el estadio III de la OMS, considerando la posibilidad de utilizar los recuentos de linfocitos T CD4+ < 350/mm³ como ayuda para la toma de decisiones.
- ⌚ Enfermedad por VIH en los estadios I o II de la OMS, con recuentos de linfocitos T CD4+ < 200/mm³ (Tabla A).

El fundamento de estas recomendaciones es el siguiente. El tratamiento de los pacientes con enfermedad en el estadio IV de la OMS (SIDA clínico) no debe depender del recuento de linfocitos T CD4+. Sin embargo, cuando se disponga de ella, esta prueba puede ayudar a determinar si los pacientes que se encuentran en el estadio III necesitan tratamiento inmediato. Por ejemplo, la tuberculosis pulmonar puede sobrevenir con cualquier concentración de linfocitos T CD4+ y, si este parámetro se mantiene en el valor adecuado (esto es, > 350/mm³), es razonable aplazar el tratamiento y seguir observando al paciente. Con respecto al estadio III, se ha elegido el umbral de 350/mm³ como la cifra por debajo de la cual la inmunodeficiencia es indiscutible, de modo que los pacientes pueden recibir tratamiento cuando su cuadro clínico presagie una progresión clínica rápida. La cifra de 350/mm³ también está en conformidad con otras directrices consensuadas.^{3,4} En cuanto a los pacientes con enfermedad por VIH en los estadios I o II, un recuento de linfocitos T CD4+ < 200/mm³ constituye una indicación para recibir tratamiento.

Si no se pueden efectuar recuentos de linfocitos T CD4+, un recuento de linfocitos totales ≤ 1200/mm³ puede servir de indicación alternativa para el tratamiento en presencia de enfermedad sintomática por VIH. Aunque el recuento de linfocitos totales se correlaciona relativamente mal con el recuento de linfocitos T CD4+ en personas asintomáticas, combinado con la estadificación clínica es un marcador útil del pronóstico y de la supervivencia.⁵⁻¹⁰

No es necesario determinar la carga viral (utilizando, por ejemplo, la concentración plasmática de ARN del VIH-1) para iniciar el tratamiento. Habida cuenta del costo y la complejidad de la determinación de la carga viral, hoy en día la OMS no recomienda su uso sistemático para ayudar a determinar cuál es el momento propicio para administrar el tratamiento en entornos con recursos muy limitados.

No obstante, cabe esperar que el futuro nos depare métodos cada vez más baratos de determinación de la carga viral, de modo que esta prueba auxiliar de la monitorización terapéutica se pueda utilizar más.

Cabe señalar que el actual sistema OMS de estadificación de la enfermedad y la infección por VIH en adolescentes y adultos se creó hace varios años y, en consecuencia, tiene sus limitaciones. Por consiguiente, puede ser oportuna su modificación por los programas nacionales. No obstante, sigue constituyendo un instrumento útil para ayudar a definir los parámetros que permiten instaurar el tratamiento en entornos con recursos limitados, y por eso se ha seguido utilizando en la presente revisión.

TABLA A. RECOMENDACIONES PARA INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADOLESCENTES Y ADULTOS CON INFECCIÓN CONFIRMADA POR VIH

Si se dispone de pruebas de cuantificación de los linfocitos T CD4+, se recomienda efectuar un recuento basal y ofrecer tratamiento antirretroviral a los pacientes con:

- 🕒 **Enfermedad en estadio IV de la OMS**, independientemente del recuento de linfocitos T CD4+
- 🕒 **Enfermedad en estadio III de la OMS** (por ejemplo, emaciación por VIH, diarrea crónica de etiología desconocida, fiebre prolongada de etiología desconocida, tuberculosis pulmonar, infecciones bacterianas invasivas y recurrentes o candidiasis mucosa recurrente o persistente), **considerando la posibilidad de utilizar los recuentos de linfocitos T CD4+ < 350/mm³ como ayuda para la toma de decisiones^a**
- 🕒 **Enfermedad en los estadios I o II de la OMS, con recuento de linfocitos T CD4+ ≤ 200/mm³^b**

Si no se dispone de pruebas de cuantificación de los linfocitos T CD4+, se recomienda ofrecer tratamiento antirretroviral a los pacientes con:

- 🕒 **Enfermedad en estadio IV de la OMS, independientemente del recuento de linfocitos totales**
- 🕒 Enfermedad en estadio III de la OMS (por ejemplo, emaciación por VIH, diarrea crónica de etiología desconocida, fiebre prolongada de etiología desconocida, tuberculosis pulmonar, infecciones bacterianas invasivas y recurrentes o candidiasis mucosa recurrente o persistente), independientemente del recuento de linfocitos totales^c
- 🕒 **Enfermedad en estadio II con recuento de linfocitos totales ≤ 1200/mm³^d**

^a Es aconsejable utilizar el recuento de linfocitos T CD4+ a modo de guía para establecer la necesidad de tratamiento inmediato. Por ejemplo, la tuberculosis pulmonar puede sobrevenir con cualquier cifra de linfocitos T CD4+, y otras afecciones pueden deberse a causas distintas del VIH (por ejemplo, diarrea crónica, fiebre prolongada).

^b No se ha determinado con qué concentración exacta de linfocitos T CD4+ > 200/mm³ se debe dar comienzo al tratamiento.

^c La recomendación de iniciar el tratamiento antirretroviral en todos los pacientes con enfermedad en estadio III, independientemente del recuento de linfocitos totales, refleja la opinión

consensuada de los expertos, en la cual se tuvo en cuenta la necesidad de una recomendación práctica que permitiera que los servicios clínicos y los programas de tuberculosis de entornos con recursos muy limitados pudieran ofrecer a sus pacientes acceso al tratamiento antirretroviral. Como algunos adolescentes y adultos con enfermedad en estadio III presentarán recuentos de linfocitos T CD4+ > 200, algunos de ellos recibirán tratamiento antirretroviral antes de que se alcance el umbral de un recuento de linfocitos T CD4+ < 200. No obstante, no se consideró que el inicio más temprano del tratamiento antirretroviral en estos pacientes fuera problemático cuando no

se pueden determinar los recuentos de linfocitos T CD4+.

^d El recuento de linfocitos totales ≤ 1200/mm³ puede sustituir al recuento de linfocitos T CD4+ cuando no se dispone de este último y existen síntomas relacionados con el VIH. En pacientes asintomáticos carece de utilidad. Por consiguiente, si no se dispone de pruebas de cuantificación de los linfocitos T CD4+, los pacientes con infección asintomática por VIH (estadio I de la OMS) no deben recibir tratamiento, ya que en la actualidad no se dispone de ningún otro marcador fidedigno en entornos de recursos muy limitados.

IV. REGÍMENES ANTIRRETROVIRALES DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADOS EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

Se exhorta a los países a adoptar un enfoque de salud pública para facilitar la expansión del uso de antirretrovirales en entornos con recursos limitados, tal como se describe en el plan de la OMS «3 millones para 2005». Esto significa que deberán formularse programas de tratamiento antirretroviral que lleguen a tantas personas necesitadas de tratamiento como sea posible, y requiere la normalización del tratamiento antirretroviral. En particular, se sugiere que los países seleccionen un régimen de primera línea y un número reducido de regímenes de segunda línea, partiendo de la base de que las personas que no puedan tolerar o no respondan a los regímenes de primera y segunda línea serán derivadas a médicos especialistas para recibir atención individualizada. El uso de regímenes normalizados es un componente esencial del plan «3 millones para 2005» y facilitará los esfuerzos de la OMS para ayudar a los Estados Miembros a alcanzar dicho objetivo. Es este el enfoque que se ha aplicado en el presente documento para seleccionar los regímenes antirretrovirales.

Entre los aspectos que deben tenerse en cuenta al seleccionar los regímenes antirretrovirales, tanto a nivel individual como de programa, cabe mencionar:

- ⓐ La potencia.
- ⓑ Los efectos secundarios.
- ⓒ La necesidad de monitorización mediante pruebas de laboratorio.
- ⓓ La posibilidad de mantener futuras opciones terapéuticas.
- ⓔ La previsible observancia del tratamiento.
- ⓕ Las enfermedades concomitantes (por ejemplo, coinfecciones, alteraciones metabólicas).
- ⓖ El embarazo o la posibilidad de embarazo.
- ⓗ La comedicación (es decir, las posibles interacciones farmacológicas).
- ⓘ La posibilidad de infección por cepas de virus con sensibilidad reducida a uno o varios antirretrovirales, incluidas las que resultan de una exposición anterior a antirretrovirales administrados con fines profilácticos o terapéuticos.
- ⓙ La disponibilidad y el costo, dos factores muy importantes.

El uso de antirretrovirales de calidad garantizada^a en combinaciones de dosis fijas^b o en envases blíster^c es otra consideración importante, dado que fomenta la observancia del tratamiento y reduce la aparición de farmacoresistencia. Además, facilita el almacenamiento de los antirretrovirales y la logística de su distribución. Otras consideraciones importantes en el mundo en desarrollo incluyen el acceso a un número reducido de antirretrovirales, la escasa infraestructura de los servicios de salud, incluido el personal, la necesidad de suministrar medicamentos a las zonas rurales, la elevada incidencia de tuberculosis y hepatitis B o C, y la presencia de diversos tipos, grupos y subtipos de VIH.

En la versión anterior (abril de 2002) de estas directrices terapéuticas se recomendaba que los países eligieran un régimen terapéutico de primera línea, y se mencionaban como posibles opciones los regímenes a base de dos nucleósidos más un no nucleósido, o ABC o un IP. Desde que se publicaron esas directrices, numerosos países han instaurado programas de tratamiento antirretroviral y han elegido sus regímenes terapéuticos de primera línea tomando en consideración la manera en que los factores antes mencionados iban a entrar en juego en los diferentes entornos. La mayor parte de los programas terapéuticos de los países en desarrollo han optado por un régimen compuesto por dos nucleósidos y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI). Los regímenes a base de tres nucleósidos, entre ellos el ABC, no se han seleccionado casi nunca debido a su costo y al problema de las reacciones de hipersensibilidad, mientras que los regímenes que contienen un IP se han visto relegados a un segundo plano, sobre todo debido a su costo, y a pesar de su abaratamiento. No obstante, es probable que también se hayan tomado en consideración factores como la cantidad de comprimidos, el perfil de efectos secundarios y las mayores dificultades logísticas (algunos requieren cadena de frío).

El Comité de Redacción examinó los regímenes basados en fármacos no nucleosídicos y tuvo en cuenta la experiencia clínica con respecto a la eficacia y a la toxicidad de los INNTI y de los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI), la disponibilidad de combinaciones de dosis fijas (Apéndice D), el hecho de que no sea necesaria cadena de frío y la disponibilidad y el costo de los medicamentos. Sobre esta base, el Comité concluyó que los cuatro regímenes antirretrovirales de primera línea enumerados en la tabla B son apropiados para adolescentes y adultos. Estos regímenes constan de un INTI análogo de la timidina, esto es, d4T o ZDV; un INTI tiacitidínico, esto es, 3TC, y un INNTI, esto es, nevirapina (NVP) o EFV.

^a En este documento, los medicamentos de calidad garantizada en combinaciones de dosis fijas incluyen monofármacos que se ha considerado que cumplen o superan las normas internacionales de calidad, seguridad y eficacia. En el caso de las combinaciones de fármacos cuyos componentes proceden de diferentes fabricantes, las normas internacionales incluyen el requisito de que se hayan realizado estudios de bioequivalencia clínica que demuestren que los componentes son intercambiables desde el punto de vista terapéutico. Para obtener más información acerca de la labor de la OMS en la

esfera de la precalificación de los antirretrovirales, véase: <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/pilotproc/proc.shtml>

^b Las combinaciones de dosis fijas se basan en el principio de la inclusión de dos o más principios activos en la misma píldora, cápsula, comprimido o solución.

^c Envases blíster de plástico o aluminio que contienen dos o más píldoras, cápsulas o comprimidos.

La elección entre la d4T y la ZDV deben hacerla los países basándose en consideraciones locales, pero se recomienda que estén disponibles ambos fármacos. Inicialmente, la d4T se tolera mejor que la ZDV y no requiere monitorización de la hemoglobulinemia. Sin embargo, entre los INTI, es el que más se ha asociado en los países desarrollados a la aparición de lipoatrofia y otras alteraciones metabólicas, entre ellas la acidosis láctica, sobre todo cuando se combina con ddl. Asimismo, puede causar pancreatitis y neuropatía periférica. La ZDV también se ha visto implicada en complicaciones metabólicas del tratamiento, pero en menor grado que la d4T. Los efectos secundarios iniciales relacionados con el fármaco (cefalea, náuseas) son más frecuentes con la ZDV, que también puede causar anemia y neutropenia graves, lo cual exige, como mínimo, la monitorización de la hemoglobulinemia antes y durante el tratamiento con ZDV. En caso de intolerancia, la d4T se puede sustituir por ZDV, y viceversa, salvo si se sospecha acidosis láctica, en cuyo caso no se ha de prescribir ninguno de estos fármacos. En la actualidad, la menor necesidad de monitorización mediante pruebas de laboratorio favorece la elección de la d4T como el nucleósido preferido para la mayoría de los pacientes en los programas de tratamiento antirretroviral en entornos con recursos muy limitados que pretendan expandirse con rapidez.

La 3TC es un INTI potente con un magnífico historial de eficacia, seguridad y tolerabilidad. Se puede administrar una o dos veces por día y forma parte de algunas combinaciones de dosis fijas. La FTC es un análogo de los nucleósidos aprobado recientemente, que guarda semejanza estructural con la 3TC, tiene su mismo perfil de resistencia y puede administrarse una vez al día.¹¹ En la actualidad es objeto de ensayos en formulación conjunta con el TDF. Habida cuenta de que la FTC se ha aprobado de forma relativamente reciente en un número reducido de países, no se ha incluido en los regímenes de primera línea recomendados por la OMS, aunque esto puede cambiar en función de la experiencia futura con su utilización y de la disponibilidad y el costo del fármaco.

El componente binucleosídico d4T/ddl se ha dejado de recomendar como elemento integrante de los regímenes de primera línea a causa de su toxicidad, especialmente en embarazadas.¹² Vale la pena recalcar que la ZDV y la d4T nunca deben utilizarse juntas, ya que se ha demostrado que existe antagonismo entre ambas.¹³

El TDF tiene una larga semivida intracelular, por lo que se puede utilizar como componente de los regímenes con tres fármacos que se administran una vez al día. Se ha demostrado que el TDF es un componente eficaz de los regímenes de primera línea cuando se combina con la 3TC y el EFV.^{14, 15} Generalmente es bien tolerado, aunque se han descrito casos de insuficiencia renal en pacientes tratados con TDF.¹⁶⁻¹⁸ No obstante, la experiencia mundial con el uso de este fármaco todavía es relativamente escasa. Además, su reducida disponibilidad y su costo relativamente elevado en los países en desarrollo siguen siendo un problema. En consecuencia, en estas directrices terapéuticas, la discusión de su uso se reservará para los tratamientos de segunda línea. A medida que se aclaren las cuestiones relacionadas con la experiencia de uso, la disponibilidad y el costo del medicamento en los entornos con recursos limitados, se debería volver a considerar la posibilidad de incluir el TDF en los regímenes de primera línea recomendados por la OMS.

Los regímenes a base de INNTI son en la actualidad las combinaciones prescritas con mayor frecuencia como terapia inicial en todo el mundo. Son potentes y

relativamente simples, pero carecen de actividad frente al VIH-2 y al VIH-1 del grupo O. El EFV y la NVP son INNTI potentes que poseen eficacia clínica demostrada cuando se administran en regímenes combinados apropiados. No obstante, sus diferencias en materia de toxicidad, riesgo de interacción con otros tratamientos y costo permiten formular recomendaciones tanto a favor como en contra de su uso.^{14, 19-25} La NVP presenta mayor incidencia de erupción cutánea, que puede ser grave y potencialmente mortal, y mayor riesgo de hepatotoxicidad, que también puede poner en peligro la vida del paciente. Ello hace que sea menos apta para el tratamiento de pacientes tratados con otros medicamentos hepatotóxicos, o que puedan causar erupción cutánea, o ambas cosas a la vez, como ocurre con la rifampicina. Los principales efectos tóxicos asociados al EFV están relacionados con el sistema nervioso central, la teratogenicidad y las erupciones cutáneas. Estas son más frecuentes en los niños que en los adultos, son generalmente leves, y no suelen necesitar que se interrumpa el tratamiento. Los síntomas relacionados con el sistema nervioso central suelen remitir al cabo de 10 a 14 días de tratamiento en la mayoría de los pacientes, pero no en todos. Se debe evitar el uso del EFV en personas con antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave, durante la gestación y cuando haya posibilidad de embarazo. Se puede considerar que el EFV es el INNTI de elección en pacientes con coinfección tuberculosa, y que la NVP es el fármaco preferido para las embarazadas o las mujeres en edad de procrear. El EFV no debe administrarse a mujeres en edad fértil, a no ser que se utilice un método anticonceptivo eficaz. No obstante, es importante señalar que el EFV y la NVP pueden interactuar con las píldoras anticonceptivas a base de estrógenos. La NVP está disponible en combinaciones de dosis fijas de tres fármacos que se pueden utilizar siempre que existan formulaciones de calidad garantizada y bioequivalencia demostrada.

La aplicación de la estrategia basada en el formulario de cinco fármacos —(d4T o ZDV) + 3TC + (NVP o EFV)— se traduce en la práctica en cuatro posibles regímenes terapéuticos (Tabla B), y permite realizar sustituciones dependiendo de la toxicidad (Tabla C). Como todos ellos se consideran regímenes ampliamente aceptados y de potencia apropiada en términos de eficacia, a la hora de determinar qué tratamiento deberá escoger cada país como régimen principal se han de tener en cuenta otros factores, algunos de los cuales se enumeran en la tabla B.

Los antirretrovirales en combinaciones de dosis fijas y en envases blíster presentan ventajas potenciales con respecto a los envases convencionales. Son instrumentos útiles para simplificar el tratamiento y fomentar su observancia. Además, pueden reducir los errores de prescripción y los errores en la administración de los medicamentos; mejorar el cumplimiento de las normas terapéuticas por parte de los profesionales sanitarios; mejorar la gestión farmacéutica, gracias a la existencia de menos ítems y de una única fecha de caducidad; simplificar la previsión de las necesidades de medicamentos, su adquisición, distribución y almacenamiento, debido a la existencia de menos ítems y, por consiguiente, de menos necesidad de espacio, y reducir el riesgo de uso inadecuado de los monofármacos. No obstante, las combinaciones de dosis fijas también plantean problemas con respecto a la individualización de las dosis de sus diferentes componentes, al tratamiento de los niños y a las diferencias entre las semividas de los fármacos cuando se interrumpe el tratamiento. Otro factor a tener en cuenta es la necesidad de monitorización mediante pruebas de laboratorio (véase el apartado VI).

TABLA B. REGÍMENES ANTIRRETROVIRALES DE PRIMERA LÍNEA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS, Y CARACTERÍSTICAS QUE PUEDEN INFLUIR EN SU ELECCIÓN

Régimen antirretroviral	Posibles efectos tóxicos más importantes	Utilización en mujeres en edad de procrear o embarazadas	Utilización en caso de coinfección tuberculosa ^a	Disponible como combinación de tres fármacos en dosis fijas	Necesidad de monitorización mediante pruebas de laboratorio	Precio para los países menos desarrollados, en junio de 2003 (en US\$/año) ^d
d4T/3TC/NVP	Neuropatía, pancreatitis y lipoatrofia en relación con la d4T. Hepatotoxicidad y erupción cutánea grave en relación con la NVP.	Sí	Sí en la fase de continuación, sin rifampicina, del tratamiento de la tuberculosis. Utilizar con cautela en regímenes antituberculosos con rifampicina. ^a	Sí	No	281-358
ZDV/3TC/NVP	Intolerancia gastrointestinal, anemia y neutropenia en relación con la ZDV. Hepatotoxicidad y erupción cutánea grave en relación con la NVP.	Sí	Sí en la fase de continuación, sin rifampicina, del tratamiento de la tuberculosis. Utilizar con cautela en regímenes antituberculosos con rifampicina. ^a	Sí	Sí	383-418
d4T/3TC/EFV	Neuropatía, pancreatitis y lipoatrofia en relación con la d4T. Toxicidad neurológica central y riesgo de teratogenicidad en relación con el EFV.	No ^b	Sí, pero el EFV no se debe administrar a embarazadas ni a mujeres en edad de procrear, a no ser que se pueda asegurar una anticoncepción eficaz.	No. El EFV no está disponible en combinación de dosis fijas, pero sí la combinación parcial d4T/3TC. ^c	No	350-1086
ZDV/3TC/EFV	Intolerancia gastrointestinal, anemia y neutropenia en relación con la ZDV. Toxicidad neurológica central y riesgo de teratogenicidad en relación con el EFV.	No ^b	Sí, pero el EFV no se debe administrar a embarazadas ni a mujeres en edad de procrear, a no ser que se pueda asegurar una anticoncepción eficaz.	No. El EFV no está disponible en combinación de dosis fijas, pero sí la combinación parcial ZDV/3TC.	Sí	611-986

Cuando se elijan las combinaciones d4T/3TC/NVP o ZDV/3TC/NVP como regímenes de primera línea, también es importante disponer de las combinaciones binarias d4T/3TC y ZDV/3TC para utilizarlas durante la fase inicial de administración de la NVP en las dos primeras semanas de tratamiento, así como para manejar algunos efectos tóxicos asociados a la NVP (Apéndice D). Los hospitales distritales (nivel 2) y regionales (nivel 3) también deben disponer de otros medicamentos. Este enfoque escalonado de la disponibilidad de tratamientos antirretrovirales puede acompañarse de una estrategia de monitorización escalonada en los diferentes niveles del sistema de atención sanitaria (véase el apartado VI).

^a Véase el apartado VIII.C (Pacientes con tuberculosis y coinfección por VIH).

^b Véase el apartado VIII.A (Mujeres en edad de procrear o embarazadas).

^c Estas combinaciones no han sido precalificadas por la OMS, pero pueden utilizarse si existen

formulaciones de calidad garantizada y bioequivalencia demostrada.

^d Fuente: Fuentes y precios de pruebas diagnósticas y medicamentos seleccionados para personas afectadas por el VIH/SIDA, Junio de 2003 (<http://www.who.int/medicines/organization/par/ipc/prices2003-sp.pdf>)

CONSIDERACIONES ADICIONALES SOBRE LOS TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA, INCLUIDO EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR VIH-2 Y VIH-1 DEL GRUPO O

Regímenes a base de IP. Aunque los regímenes a base de IP siguen siendo ampliamente aceptados como tratamiento inicial, su costo relativamente elevado en comparación con el de los regímenes a base de INNTI hace que su uso sea problemático en los países con recursos limitados que tratan de conseguir una expansión rápida del tratamiento. Estos regímenes (por ejemplo, un IP con dos INTI) tienen ventajas tales como su eficacia comprobada y un perfil de toxicidad bien documentado. Entre sus desventajas figuran el elevado número de comprimidos; requisitos especiales, en algunos casos, con respecto al agua y a los alimentos; importantes interacciones farmacológicas que impiden o complican su uso simultáneo con tratamientos antituberculosos a base de rifampicina; alteraciones metabólicas, y la necesidad de disponer de una cadena de frío para los regímenes reforzados con ritonavir (RTV). Por consiguiente, en estas directrices, los regímenes terapéuticos basados en IP se reservan sobre todo para los tratamientos de segunda línea (apartado VII). Sin embargo, deben considerarse como tratamientos de primera línea en cualquier circunstancia en que se sospeche la aparición de resistencia a los INNTI (por ejemplo, prevalencia en la comunidad > 5-10%),²⁶ cuando existan virus con insensibilidad comprobada a los INNTI (por ejemplo, VIH-2 o VIH-1 del grupo O) o cuando haya intolerancia a los INNTI. Entre las opciones se encuentran (d4T o ZDV) + 3TC en combinación con lopinavir/ritonavir (LPV/r), saquinavir/ritonavir (SQV/r), indinavir/ritonavir (IDV/r) o nelfinavir (NFV); la elección dependerá de las prioridades de los programas nacionales. Cada vez se tiende más a preferir los regímenes a base de IP reforzados con RTV, debido a su gran potencia²⁷ y al número relativamente pequeño de comprimidos que deben ingerirse, pero la necesidad de cadena de frío y de frecuentes pruebas de laboratorio plantea problemas en muchos países con pocos recursos. La combinación LPV/r se administra dos veces al día y es relativamente bien tolerada, aunque con frecuencia eleva las concentraciones plasmáticas de lípidos. La combinación SQV/r se puede administrar una vez al día, se sabe que alcanza concentraciones sanguíneas adecuadas en el embarazo, y es compatible con la administración simultánea de rifampicina. No obstante, las formulaciones actuales suponen la ingestión de un número elevado de comprimidos, y los efectos secundarios gastrointestinales son frecuentes. El NFV es una alternativa aceptable, aunque se considera menos potente que la combinación LPV/r; se ha usado mucho en el embarazo y no exige instalaciones de cadena de frío. Sin embargo, es menos eficaz que otros IP frente a las infecciones por VIH-2.²⁸⁻³⁰ Otra posibilidad es la combinación IDV/r, pero se asocia con una moderada incidencia de efectos adversos renales (especialmente con nefrolitiasis), y exige una hidratación vigorosa.

Todavía se desconoce el papel del ATV, un IP aprobado recientemente, en entornos con recursos limitados. El fármaco tiene la ventaja de que se administra una vez al día y no induce hiperlipidemia cuando se administra sin el refuerzo de RTV. También se puede administrar con pequeñas dosis de RTV para aumentar su potencia.³¹⁻³³ Es una alternativa razonable, pero se tiene mucho más experiencia con otros IP ya mencionados. A medida que aumente la experiencia con su uso y se diluciden las cuestiones relacionadas con su costo y disponibilidad, se harán recomendaciones más firmes.

Triterapias basadas en INTI. En la edición del 2002 de estas directrices se consideró que el régimen ZDV/3TC/ABC era el más fácil de usar, tanto desde el punto de vista del paciente como del programa (dos comprimidos por día y ausencia de interacciones farmacológicas significativas). Sus mayores desventajas eran la incertidumbre acerca de su potencia ante la presencia de cargas virales extremadamente elevadas en pacientes con enfermedad avanzada, y de si los fármacos —en especial el ABC— se iban a poder conseguir a un precio asequible, así como el riesgo de reacciones de hipersensibilidad mortales con el ABC. Datos del estudio ACTG A5095 publicados recientemente han revelado que la administración de ZDV/3TC/ABC se asocia con una tasa de fracaso virológico significativamente más elevada que la de los otros dos grupos terapéuticos del estudio (ZDV/3TC/EFV o ZDV/3TC/ABC/EFV) combinados: 21% frente a 10%, respectivamente, con un seguimiento mediano de hasta 32 semanas.³⁴ También es importante que se hayan observado diferencias significativas en materia de efecto virológico en personas con cargas virales superiores e inferiores a 100 000 copias de ARN del VIH/ml. Todavía no se ha desvelado el enmascaramiento del estudio con respecto a los dos grupos tratados con EFV. La incorporación de estos hallazgos en las directrices y en la práctica clínica plantea desafíos debido a las ventajas de la triterapia nucleosídica, en especial su atractivo en presencia de coinfección tuberculosa. Cabe destacar que la eficacia de la combinación ZDV/3TC/ABC en el estudio ACTG A5095 fue comparable a la que se había observado en estudios anteriores de este régimen en pacientes que nunca habían recibido tratamiento antirretroviral.^{35, 36} Además, en el estudio ACTG A5095, las respuestas de los linfocitos T CD4+ fueron equiparables a las de los grupos tratados con EFV. Así pues, la inferioridad virológica de esta combinación de tres INTI con respecto a los regímenes a base de EFV, demostrada en un ensayo clínico comparativo directo, la desplaza a un rango inferior en el orden de preferencia, pero no impide ni debe impedir que siga siendo tenida seriamente en cuenta. Puede resultar útil, por ejemplo, cuando no se puedan administrar INNTI debido a la existencia de intolerancia o farmacoresistencia, y cuando no se disponga de tratamientos a base de IP. En concreto, este régimen constituye una alternativa viable en pacientes con coinfección tuberculosa tratados simultáneamente con antituberculosos y antirretrovirales. Por lo que respecta a estas directrices, se considera una alternativa secundaria para el tratamiento inicial en situaciones específicas (por ejemplo, coinfección tuberculosa activa, infección por VIH-2). Asimismo es importante señalar que el ensayo DART, realizado en 3000 pacientes africanos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y todavía en curso, proporcionará más datos cruciales sobre la seguridad de la combinación ZDV/3TC/ABC, en comparación con las combinaciones ZDV/3TC/TDF y ZDV/3TC/NVP.³⁷

No se debe suponer que cualquier combinación de tres INTI es igual que otra; cada una debe ser evaluada en función de sus propios méritos. Esto queda ilustrado por un estudio de publicación reciente sobre la combinación TDF/3TC/ABC administrada una vez al día, en el cual hubo una gran tasa de fracaso virológico (49%) y una elevada incidencia de la mutación K65R, que confiere resistencia cruzada a los análogos de los nucleósidos distintos de la ZDV.³⁸ Estos datos indican que debe evitarse esta combinación. Del mismo modo, en un estudio piloto de 24 pacientes, la administración de TDF/ddI/3TC una vez al día produjo una tasa de fracaso virológico del 91% y una gran incidencia de la mutación K65R.³⁹ Otro estudio reciente puso en evidencia la escasa eficacia y la gran frecuencia de acontecimientos adversos con la combinación d4T/ddI/ABC.⁴⁰ Estas combinaciones deben evitarse.

V. RAZONES PARA CAMBIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

El fracaso del tratamiento o su toxicidad obligan a veces a cambiar el régimen antirretroviral.

TOXICIDAD

La toxicidad está relacionada con la incapacidad de tolerar los efectos colaterales de la medicación y con las disfunciones orgánicas importantes que pueden ocasionar. Su vigilancia se puede realizar desde el punto de vista clínico, con base en la anamnesis y la exploración física, y también podrá comprender un cierto número de pruebas de laboratorio, según la combinación medicamentosa específica que se utilice y el entorno en el que se preste la asistencia sanitaria.

Si es preciso cambiar de régimen debido al fracaso de un tratamiento, será necesario utilizar un régimen de segunda línea. Si la toxicidad se asocia con un fármaco específico del régimen, puede sustituirse ese fármaco por otro que no produzca los mismos efectos colaterales (por ejemplo, la sustitución de la ZDV por d4T en caso de anemia, o del EFV por NVP en caso de toxicidad neurológica central o embarazo). Habida cuenta del reducido número de combinaciones antirretrovirales disponibles en los entornos con recursos limitados, es preferible sustituir un sólo fármaco siempre que sea posible, con vistas a reducir al mínimo los cambios prematuros por regímenes alternativos completamente nuevos. La tabla C enumera las opciones de sustitución de fármacos a causa de su toxicidad en cada uno de los cuatro regímenes combinados descritos en la tabla B. En caso de riesgo de muerte o de situaciones clínicas más complejas, se recomienda remitir al paciente a un centro hospitalario regional o distrital.

FRACASO DEL TRATAMIENTO

El fracaso del tratamiento se puede definir desde el punto de vista clínico, por la progresión de la enfermedad; desde el punto de vista inmunológico, a través del recuento de linfocitos T CD4+, o desde el punto de vista virológico, mediante la determinación de la carga viral. La progresión clínica de la enfermedad debe distinguirse del “síndrome de reconstitución inmunitaria”, una entidad que se observa poco después de la administración de un antirretroviral y se caracteriza por la aparición de signos y síntomas de una enfermedad oportunista pocas semanas después del inicio de un tratamiento antirretroviral potente en un cuadro de inmunodeficiencia avanzada, bajo la forma de una reacción inflamatoria a una infección oportunista que antes había sido subclínica. También es posible que esta reconstitución inmunitaria pueda conducir a la aparición de presentaciones atípicas de algunas infecciones oportunistas.

TABLA C. POSIBLES EFECTOS TÓXICOS MÁS IMPORTANTES DE LOS REGÍMENES ANTIRRETROVIRALES DE PRIMERA LÍNEA Y SUSTITUCIONES DE FÁRMACOS RECOMENDADAS

Régimen	Toxicidad	Sustitución de fármacos
d4T/3TC/NVP	• Neuropatía o pancreatitis relacionadas con la d4T	• Cambiar la d4T por ZDV
	• Lipoatrofia relacionada con la d4T	• Cambiar la d4T por TDF o ABC ^a
	• Hepatotoxicidad grave relacionada con la NVP	• Cambiar la NVP por EFV (salvo en el embarazo)
	• Erupción cutánea grave, pero sin riesgo de muerte, relacionada con la NVP	• Cambiar la NVP por EFV
	• Erupción cutánea con riesgo de muerte (síndrome de Stevens-Johnson) relacionada con la NVP	• Cambiar la NVP por un IP ^b
ZDV/3TC/NVP	• Intolerancia gastrointestinal persistente o hematotoxicidad grave relacionadas con la ZDV	• Cambiar la ZDV por d4T
	• Hepatotoxicidad grave relacionada con la NVP	• Cambiar la NVP por EFV (salvo en el embarazo; en tal caso, cambiar por NFV, LPV/r o ABC)
	• Erupción cutánea grave, pero sin riesgo de muerte, relacionada con la NVP	• Cambiar la NVP por EFV
	• Erupción cutánea con riesgo de muerte (síndrome de Stevens-Johnson) relacionada con la NVP	• Cambiar la NVP por un IP ^b
d4T/3TC/EFV	• Neuropatía o pancreatitis relacionadas con la d4T	• Cambiar la d4T por ZDV
	• Lipoatrofia relacionada con la d4T	• Cambiar la d4T por TDF o ABC ^a
	• Neurotoxicidad central persistente relacionada con el EFV	• Cambiar la EFV por NVP
ZDV/3TC/EFV	• Intolerancia gastrointestinal persistente o hematotoxicidad grave relacionadas con la ZDV	• Cambiar la ZDV por d4T
	• Neurotoxicidad central persistente relacionada con el EFV	• Cambiar la EFV por NVP

^a Por lo general, la lipoatrofia no revierte con la sustitución de la d4T, aunque puede ralentizarse su progresión. Las alternativas son el TDF y el ABC, pero su disponibilidad es actualmente escasa en entornos con recursos limitados. En ausencia de

TDF o ABC, otras alternativas a tener en cuenta son la ddI y la ZDV.

^b El IP puede ser LPV/r o SQV/r o, de manera alternativa, IDV/r o NFV (véase el texto).

En la tabla D figuran las definiciones del fracaso del tratamiento basadas en la clínica o en el recuento de linfocitos T CD4+. Dado que en los entornos con recursos limitados no se suele disponer de medios para determinar la carga viral, se recomienda que, para definir el fracaso terapéutico, los programas utilicen criterios principalmente clínicos o, si es posible, el recuento de linfocitos T CD4+. Asimismo, es poco probable que en un futuro próximo las pruebas de farmacorresistencia puedan formar parte de la atención clínica habitual en entornos con recursos limitados, y por eso no se consideran en estas recomendaciones. No obstante, hay que admitir que, sobre la base de criterios exclusivamente clínicos o del recuento de CD4, el fracaso del tratamiento se detectará más tardíamente en el mundo en desarrollo, y esto aumentará las posibilidades de que aparezcan mutaciones que confieren farmacorresistencia antes del cambio de régimen, lo cual, a su vez, podría comprometer la utilidad del componente nucleosídico del régimen alternativo debido a la aparición de resistencia cruzada a fármacos de la misma clase (véase el apartado VII).

TABLA D. DEFINICIONES DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO BASADAS EN LA CLÍNICA Y EN LOS RECUENTOS DE LINFOCITOS T CD4+ EN ADOLESCENTES Y ADULTOS INFECTADOS POR VIH

Signos clínicos de fracaso terapéutico	Criterios de fracaso del tratamiento basados en el recuento de linfocitos T CD4+
<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de nuevas infecciones oportunistas o neoplasias malignas reveladoras de la progresión clínica de la enfermedad. Esto debe diferenciarse del síndrome de reconstitución inmunitaria, que puede sobrevenir en el curso de los tres primeros meses tras la iniciación de un tratamiento antirretroviral.^a Este último no significa que el tratamiento haya fracasado, y la infección oportunista debe tratarse de la forma habitual, sin cambios del régimen antirretroviral. • Recurrencia de una infección oportunista previa.^b • Inicio o recurrencia de trastornos propios del estadio III de la OMS (por ejemplo, emaciación por VIH, diarrea crónica de etiología desconocida, fiebre prolongada de etiología desconocida, infecciones bacterianas invasivas y recurrentes, o candidiasis mucosa recurrente o persistente). 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del número de linfocitos T CD4+ hasta un nivel igual o inferior a la cifra preterapéutica inicial, en ausencia de otra infección concomitante que explique la disminución transitoria de los linfocitos T CD4+.^c • Descenso > 50% de la concentración máxima de linfocitos T CD4+ observada durante el tratamiento, sin otra infección concomitante que explique la disminución transitoria de los linfocitos T CD4+.^c

^a El síndrome de reconstitución inmunitaria se caracteriza por la aparición de signos y síntomas de una enfermedad oportunista pocas semanas después del inicio de un tratamiento antirretroviral potente en un cuadro de inmunodeficiencia avanzada, bajo la forma de una reacción inflamatoria a una infección oportunista que antes había sido subclínica. También es posible que esta reconstitución inmunitaria pueda conducir a la aparición de presentaciones atípicas de algunas infecciones oportunistas.

^b La recurrencia de la tuberculosis puede no constituir una manifestación de la progresión de la enfermedad por VIH, dado que pueden producirse reinfecciones. Es necesaria una evaluación clínica.

^c Si el paciente es asintomático y el fracaso del tratamiento se define únicamente mediante los criterios del recuento de linfocitos T CD4+, considérese la posibilidad de confirmar los resultados repitiendo el recuento, si los recursos lo permiten.

VI. MONITORIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO

En los entornos con recursos limitados, la OMS aconseja que la evaluación clínica básica antes de iniciar el tratamiento antirretroviral comprenda la documentación de los antecedentes personales, la identificación de las enfermedades actuales y pasadas asociadas al VIH y de los procesos coexistentes, como la tuberculosis o el embarazo, que puedan influir a la hora de iniciar y elegir el tratamiento antirretroviral, así como los signos y síntomas presentes en ese momento. La tuberculosis activa debe ser tratada según dispongan los programas nacionales de control de la enfermedad.

A fin de facilitar la expansión del uso de los antirretrovirales en entornos con recursos limitados, la OMS ha escalonado en tres niveles sus recomendaciones para la monitorización de los antirretrovirales: los centros de atención primaria (nivel 1), los hospitales distritales (nivel 2) y los centros de referencia regionales (nivel 3) (tabla E). La OMS reconoce la importancia de la monitorización de laboratorio con respecto a la eficacia y a la seguridad de los antirretrovirales, pero no desea que las deficiencias infraestructurales para la realización de estas pruebas impongan limitaciones excesivas al esfuerzo de expansión.

TABLA E. ESCALONAMIENTO DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO RECOMENDADAS PARA MONITORIZAR LOS TRATAMIENTOS ANTIRRETROVIRALES EN ENTORNOS CON RECURSOS LIMITADOS^a

Centros de atención primaria (nivel 1)	Hospitales distritales (nivel 2)	Centros regionales de referencia (nivel 3)
Pruebas rápidas de anticuerpos anti-VIH	Pruebas rápidas de anticuerpos anti-VIH	Pruebas rápidas de anticuerpos anti-VIH
Hemoglobinemia (si se prevé la utilización de ZDV) ^b	Capacidad para resolver mediante un segundo método serológico los resultados indeterminados de las pruebas rápidas de anticuerpos anti-VIH	Hemograma completo y fórmula leucocitaria
Prueba de embarazo ^d	Hemograma completo y fórmula leucocitaria	Recuento de linfocitos T CD4+ ^c
Envío de muestras para baciloscopia ante la sospecha de tuberculosis (si no se dispone de microscopia)	Recuento de linfocitos T CD4+ ^c	Bioquímica sérica completa (incluidos los electrolitos, la función renal, las enzimas hepáticas y los lípidos, entre otros)
	Alanina-aminotransferasa	Prueba de embarazo ^d
	Prueba de embarazo ^d	Baciloscopia para la tuberculosis
	Baciloscopia para la tuberculosis	Determinación de la carga viral ^e

^a En esta tabla sólo se han tomado en consideración las pruebas que conviene realizar para monitorizar de forma adecuada la toxicidad y la eficacia de los antirretrovirales, así como dos importantes procesos concomitantes (embarazo y tuberculosis). No tiene la finalidad de ser exhaustiva con respecto a otras prestaciones diagnósticas que son importantes para la atención integral de los pacientes con infección por VIH, y acerca de las cuales existen otras fuentes de información.

^b En los centros de atención primaria que no dispongan de servicios de laboratorio, o en ausencia de pruebas de laboratorio para determinar la hemoglobinemia, la anemia se puede evaluar con la escala OMS de color de la hemoglobina, junto con los signos clínicos (para más detalles, véase www.who.int/bct).

^c La expansión del tratamiento antirretroviral según el plan "3 millones para 2005" no requiere necesariamente la disponibilidad de pruebas de cuantificación de los linfocitos T CD4+, pero la OMS trabajará con los Estados Miembros para hacerlas realidad, dada la utilidad de estas pruebas en la monitorización del paciente.

^d No se debe administrar EFV durante el primer trimestre del embarazo, ni a mujeres que puedan concebir, a no ser que se garantice una anticoncepción adecuada.

^e De momento, en estas directrices terapéuticas no se recomiendan las pruebas de determinación de la carga viral, habida cuenta de su costo y dificultad técnica; no obstante, a medida que surjan tecnologías más eficaces y económicas, cabe esperar que los centros de referencia regionales puedan adquirir esta capacidad de análisis, dada su utilidad para evaluar el fracaso terapéutico.

Este apartado se centra en la monitorización clínica y de laboratorio básica que está indicada para los regímenes de primera línea recomendados por la OMS, descritos en la tabla B. Las presentes recomendaciones han sido concebidas para ser aplicadas en los centros de salud comunitarios o en los hospitales distritales, en colaboración y con el respaldo de los centros de referencia regionales. Los administradores de los programas nacionales que colaboran con la OMS para poner en marcha el plan "3 millones para 2005" tendrán que determinar la política específica de cada país con respecto a cómo y dónde se ha de tomar la decisión de iniciar el tratamiento de los pacientes. Las interacciones específicas de los sistemas de prestación de asistencia sanitaria para maximizar la eficacia y la seguridad del tratamiento antirretroviral también requieren decisiones que deben ser tomadas por los programas nacionales.

Antes de iniciar el tratamiento y en el curso de éste, se deberá contemplar la realización de una evaluación clínica y de laboratorio. Numerosos estudios llevados a cabo en países desarrollados y en desarrollo han demostrado la existencia de una correlación razonable entre el recuento de linfocitos totales y las cifras de linfocitos T CD4+.⁵⁻¹⁰ Ello significa que, incluso si no se dispone de pruebas de cuantificación de los linfocitos T CD4+, recursos tan sencillos como la determinación de la hemoglobinemia y el recuento de linfocitos totales pueden servir de marcadores de laboratorio para iniciar el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en entornos con recursos limitados. La evaluación clínica inicial es la misma para los cuatro tratamientos de primera línea recomendados, y debe incluir:

- ⌚ La determinación del estadio de la enfermedad por VIH.
- ⌚ La identificación de procesos médicos concomitantes (por ejemplo, tuberculosis, embarazo, enfermedades psiquiátricas importantes).
- ⌚ La descripción pormenorizada de la medicación, e incluso de los tratamientos tradicionales.
- ⌚ El peso.

⌚ La evaluación de la disposición del paciente para recibir tratamiento.

Una vez que se haya iniciado el tratamiento, la evaluación clínica debe incluir:

- ⌚ Los signos y síntomas de posibles efectos tóxicos de los medicamentos (Tabla D).
- ⌚ La observancia del tratamiento por parte del paciente.
- ⌚ La respuesta al tratamiento.
- ⌚ El peso.
- ⌚ La monitorización básica mediante pruebas de laboratorio, descrita en la tabla F.

TABLA F. MONITORIZACIÓN BÁSICA DE LOS REGÍMENES ANTIRRETROVIRALES DE PRIMERA LÍNEA MEDIANTE PRUEBAS DE LABORATORIO EN CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA (NIVEL 1) Y HOSPITALES DISTRITALES (NIVEL 2)

Régimen	Pruebas de laboratorio iniciales (antes del tratamiento)	Pruebas de laboratorio durante el tratamiento
d4T/3TC/NVP	Deseable, pero no imprescindible: CD4	Toxicidad: ALT, dependiendo de los síntomas Eficacia: CD4 cada 6-12 meses, siempre que esté disponible
ZDV/3TC/NVP	Recomendable: hemoglobinemia Deseables, pero no imprescindibles: hemograma completo y CD4	Toxicidad: recuento de leucocitos, ALT y hemoglobinemia, dependiendo de los síntomas Eficacia: CD4 cada 6-12 meses, siempre que esté disponible
d4T/3TC/EFV	Obligatorio: prueba de embarazo Deseable, pero no imprescindible: CD4	Toxicidad: pruebas dictadas por los síntomas, sin que haya ninguna que sea invariablemente necesaria Eficacia: CD4 cada 6-12 meses, siempre que esté disponible
ZDV/3TC/EFV	Obligatorio: prueba de embarazo Recomendable: hemoglobinemia Deseables, pero no imprescindibles: hemograma completo y CD4	Toxicidad: hemoglobinemia y recuento de leucocitos, dependiendo de los síntomas Eficacia: CD4 cada 6-12 meses, siempre que esté disponible

CD4: recuento de linfocitos T CD4+. ALT: alanina-aminotransferasa.

Necesidad de ampliar la capacidad de los laboratorios

La OMS reconoce las limitaciones actuales de la capacidad de los laboratorios en los entornos con recursos limitados; el plan "3 millones para 2005" ha sido concebido para mejorar la realidad actual in situ. La OMS trabajará con los Estados Miembros y los fabricantes de pruebas diagnósticas para ampliar la infraestructura de los laboratorios en los países, a fin de permitir la disponibilidad uniforme de las pruebas de cuantificación de los linfocitos T CD4+, una mayor disponibilidad de pruebas bioquímicas y hematológicas automatizadas y la disponibilidad regional de pruebas de determinación de la carga viral. Para ello será necesario elegir metodologías uniformes, eficaces y económicas en los países, y garantizar el suministro de reactivos y el mantenimiento de los equipos.

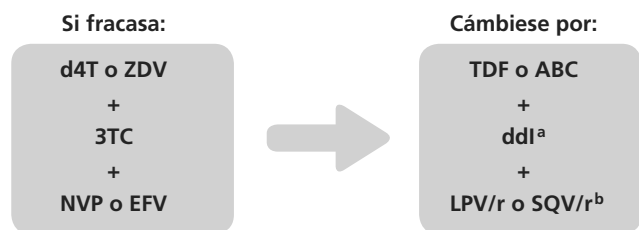
VII. ELECCIÓN DE REGÍMENES ANTIRRETROVIRALES PARA ADOLESCENTES Y ADULTOS EN CASO DE FRACASO TERAPÉUTICO DE LAS COMBINACIONES DE PRIMERA LÍNEA

En caso de fracaso terapéutico de una combinación de primera línea, la OMS recomienda cambiar por completo el régimen, pasando a una combinación de segunda línea. El nuevo régimen de segunda línea debe constar de fármacos que sean activos contra la cepa viral del paciente, y lo ideal sería que incluyera al menos tres nuevos fármacos, uno o más de los cuales deberían ser de una nueva clase, a fin de aumentar la probabilidad de éxito del tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de resistencia cruzada.

La figura 1 ilustra los regímenes de segunda línea que pueden utilizarse en adolescentes y adultos para reemplazar los regímenes de primera línea descritos en la tabla B. Cuando se utilice la (d4T o ZDV) + 3TC en un régimen de primera línea, la resistencia cruzada a los nucleósidos puede comprometer la potencia del componente binucleosídico alternativo del régimen de segunda línea, sobre todo si el fracaso virológico es de larga data. En esta situación, se deben elegir alternativas de forma empírica, tratando de proporcionar tanta actividad antiviral como sea posible. Habida cuenta de la resistencia cruzada que existe entre la d4T y la ZDV, los regímenes de segunda línea que pueden proporcionar más actividad son TDF/ddl o ABC/ddl. Los problemas relacionados con la hipersensibilidad al ABC y el costo de este fármaco siguen estando presentes. Además, un alto grado de coresistencia a la ZDV/3TC también confiere menor susceptibilidad al ABC. Los efectos del TDF pueden verse comprometidos por múltiples mutaciones que confieren resistencia a los análogos de los nucleósidos, aunque a menudo conserva alguna actividad frente a las cepas virales resistentes a los nucleósidos. Es interesante porque se administra una vez al día, como la ddl. El TDF eleva las concentraciones de ddl, de modo que, cuando se administren ambos fármacos, se debe reducir la dosis de este último, a fin de reducir el riesgo de toxicidad asociado a la ddl (por ejemplo, neuropatía y pancreatitis).

Dada la menor potencia de casi todos los componentes nucleosídicos de segunda línea, en los regímenes de segunda línea es preferible utilizar un IP reforzado con RTV (LPV/r, SQV/r o IDV/r), en lugar de NFV.²⁷ El NFV puede sustituir al IP si no se dispone de un IP reforzado con RTV, si la cadena de frío no es segura o si existe una contraindicación clínica para utilizar otro IP. Pese a que se considera una opción terapéutica potente, el IDV/r se asocia con importantes efectos secundarios renales, aunque es una posibilidad que se deberá tener en cuenta. Tal como se indicó antes, de momento no se sabe a ciencia cierta cuál es el papel y la disponibilidad del ATV/r en el mundo en desarrollo.

FIGURA 1. REGÍMENES DE SEGUNDA LÍNEA RECOMENDADOS PARA ADOLESCENTES Y ADULTOS EN CASO DE FRACASO DE LOS REGÍMENES ANTIRRETROVIRALES DE PRIMERA LÍNEA



^a La dosis de ddl debe reducirse de 400 mg a 250 mg cuando se administre junto con TDF.

^b El LPV/r y el SQV/r requieren una cadena de frío segura. El NFV puede ser una alternativa en entornos con escasos recursos que carecen de cadena de frío.

Si se produce el fracaso terapéutico de un régimen de primera línea a base de IP, la elección del régimen alternativo depende del motivo que ha llevado a elegir inicialmente un tratamiento a base de IP y no de INNTI. Si el motivo fue la sospecha de resistencia a los INNTI o una infección por VIH-2, entonces la elección del régimen alternativo no es tan sencilla. En estos casos las opciones dependen de las limitaciones impuestas por las circunstancias personales del paciente, de la falta de capacidad de diagnóstico de la farmacorresistencia y del reducido formulario de antirretrovirales que el programa del país pueda tener.

El fracaso terapéutico con un régimen de tres INTI es más fácil de resolver, debido a que todavía no se habrán utilizado dos importantes clases de fármacos (los INNTI y los IP). De este modo, si estos fármacos están disponibles, una opción podría ser RTV-IP + INNTI +/- INTI alternativos (por ejemplo, ddl y/o TDF).

VIII. CONSIDERACIONES SOBRE DETERMINADOS GRUPOS DE PACIENTES

A. MUJERES EN EDAD DE PROCREAR O EMBARAZADAS

El principio rector del tratamiento de las mujeres en edad de procrear o que están embarazadas es que las decisiones terapéuticas se deben basar únicamente en que necesiten recibir tratamiento antirretroviral y sean aptas para ello, tal como se describe en el apartado III. Las circunstancias extraordinarias del embarazo y la lactancia plantean cuestiones adicionales, relacionadas con la toxicidad para la madre y el niño, la elección del fármaco antirretroviral y la prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH, pero estas cuestiones deben abordarse en un marco que garantice un tratamiento óptimo para preservar la salud de la madre. Así pues, el régimen de primera línea recomendado por la OMS para este subgrupo de pacientes es:

(d4T o ZDV) + 3TC + NVP.

La elección del tratamiento antirretroviral en mujeres que puedan concebir debe contemplar la posibilidad de que los fármacos antirretrovirales se puedan administrar al comienzo del primer trimestre, antes de que se diagnostique el embarazo y cuando tiene lugar el período más importante de organogénesis fetal. El EFV debe evitarse en estas mujeres debido a su potencial teratogénico. Las mujeres que reciban tratamiento antirretroviral y no deseen quedar embarazadas deben disponer de métodos anticonceptivos eficaces y apropiados para reducir el riesgo de embarazo no deseado. En mujeres que dispongan de un método anticonceptivo eficaz, el EFV constituye una opción viable para el componente INNTI del régimen. Las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento antirretroviral deben seguir recibiéndolo, a no ser que se encuentren en el primer trimestre de la gestación y el régimen contenga EFV, caso en el que se ha de suspender la administración de este fármaco y sustituirlo por NVP.

En embarazadas puede ser deseable iniciar el tratamiento antirretroviral después del primer trimestre, aunque si la mujer está muy enferma, el beneficio de la terapia precoz es indudablemente superior al riesgo para el feto, y se debe instaurar el tratamiento. Además, durante el embarazo se debe evitar la combinación de INTI d4T/ddl; durante el embarazo, esta combinación sólo se debe utilizar si no hay otras alternativas, dado que se asocia a un mayor riesgo de acidosis láctica en embarazadas.

Aunque son raras, las erupciones cutáneas graves y la hepatotoxicidad sintomática asociadas a la NVP son más frecuente en las mujeres que en los hombres, particularmente en las mujeres con recuentos de linfocitos T CD4+ relativamente elevados (> 250/mm³).⁴¹⁻⁴⁴ No se sabe si el embarazo aumenta la predisposición a estos efectos tóxicos, pero se han descrito casos en mujeres embarazadas.^{45, 46}

Una cuestión importante es el posible impacto de la profilaxis de la transmisión maternoinfantil del VIH a base de NVP en el tratamiento posterior de la madre y del

lactante infectado. La cuestión surgió en los dos últimos años a raíz de que una mutación de un sólo nucleótido se asocia con la resistencia a la NVP. A las seis semanas del parto se han detectado mutaciones que confieren resistencia a los INNTI entre los virus plasmáticos de aproximadamente un 20% de las mujeres que han recibido profilaxis con una única dosis de NVP; los porcentajes de virus mutantes a las seis semanas del parto eran todavía más elevados (67%) en mujeres que, para prevenir la transmisión, habían recibido dos dosis de NVP en vez de una única dosis durante el parto.^{47, 48} Además, puede aparecer resistencia a la NVP incluso en mujeres que reciben antirretrovirales adicionales, si presentan una replicación viral detectable en el momento en que se les administra la dosis única de NVP; se ha detectado resistencia genotípica a la NVP seis semanas después del parto en el 15% de las mujeres que recibieron una dosis única de NVP después de haber sido expuestas durante el embarazo y el parto a la ZDV aislada o a combinaciones de fármacos antirretrovirales.^{49, 50} La resistencia a la 3TC también se asocia con una mutación puntual. En un estudio realizado en Francia, a las 32 semanas de gestación se añadió 3TC al régimen de ZDV; en el 39% de las mujeres se observó la mutación M184V de resistencia a la 3TC seis semanas después del parto.⁵¹ En el estudio PETRA también se detectó resistencia a la 3TC una semana después del parto en el 12% de las mujeres que recibieron ZDV/3TC durante cuatro semanas para prevenir la transmisión materno-infantil del VIH.⁵² En el estudio SAINT de Sudáfrica no se observó resistencia a la ZDV ni a la 3TC con la administración de ZDV/3TC durante el parto/una semana después del parto.^{48, 52}

Se desconocen las consecuencias clínicas de la selección de estas mutaciones de resistencia con respecto a la posible respuesta al tratamiento antirretroviral posterior de la mujer o del niño infectado. Si bien estas mutaciones se diluyen con el tiempo, no cabe duda de que permanecen archivadas en pequeñas subpoblaciones de virus y tienen la capacidad de volver a manifestarse tan pronto como se administre de nuevo un régimen que contenga INNTI o 3TC. Siguen realizándose y planificándose estudios para determinar si la profilaxis con dosis únicas de NVP compromete los resultados del TARGA posterior con regímenes a base de INNTI. Este es uno de los temas de investigación operacional más apremiantes en este campo.

Hasta que no se disponga de datos definitivos que permitan dilucidar estas cuestiones, las mujeres que hayan recibido previamente una única dosis profiláctica de NVP o profilaxis con 3TC para evitar la transmisión materno-infantil del VIH deben considerarse candidatas a recibir regímenes a base de INNTI, y no se les debe vedar el acceso a un tratamiento que les permita sobrevivir.

En muchos programas nacionales ya se contempla la posibilidad de utilizar triterapias breves para prevenir la transmisión materno-infantil del VIH en mujeres que aún no necesitan tratamiento para su propia infección por VIH. Estos tratamientos se suspenden tras el parto cuando no es necesario que las mujeres sigan en tratamiento por su propia salud. La utilización de TARGA en tales circunstancias debería evitar la aparición de resistencia farmacológica y, al mismo tiempo, debería ser extremadamente eficaz para reducir la transmisión perinatal del VIH al lactante. No obstante, esta intervención también expone a la madre y al feto a posibles efectos tóxicos de los fármacos en situaciones en que la terapia no es necesaria para la salud materna. Se están llevando a cabo estudios para evaluar la seguridad y eficacia de este enfoque en la madre y el lactante, sobre todo con vistas a prevenir la transmisión materno-infantil del VIH en las madres lactantes.

Cuando, durante el embarazo, se prefiera un tratamiento basado en IP a los regímenes basados en INNTI, el SQV/r y el NFV son opciones razonables, dada la experiencia que respalda su seguridad en el embarazo.

Cabe destacar que los IP pueden reducir o aumentar la biodisponibilidad de las hormonas esteroideas de los anticonceptivos hormonales. Los escasos datos existentes indican que las potenciales interacciones farmacológicas entre muchos antirretrovirales (en especial algunos INNTI e IP) y los anticonceptivos hormonales pueden alterar la seguridad y la eficacia tanto de aquéllos como de éstos. No se sabe si la eficacia anticonceptiva de los anticonceptivos inyectables que sólo contienen progestágenos (por ejemplo, el acetato de medroxiprogesterona de liberación retardada y el enantato de noretisterona) también puede verse comprometida, dado que estos métodos proporcionan mayores concentraciones sanguíneas de hormonas que otros anticonceptivos hormonales que sólo contienen progestágenos o que los anticonceptivos orales combinados. Se están llevando a cabo estudios sobre las posibles interacciones entre el acetato de medroxiprogesterona de liberación retardada y determinados INNTI e IP. Así pues, si una mujer tratada con antirretrovirales decide iniciar o continuar un tratamiento con anticonceptivos hormonales, se le debe recomendar que use sistemáticamente preservativos con el fin de evitar la transmisión del VIH, y también de compensar cualquier posible reducción de la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

B. NIÑOS

Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral en lactantes y niños

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en menores de 18 meses resulta difícil debido a la persistencia de anticuerpos maternos. Para establecer un diagnóstico definitivo de la infección en este grupo etario son necesarias pruebas virológicas. Por consiguiente, las recomendaciones de la OMS para la instauración del tratamiento antirretroviral en niños están divididas en categorías relacionadas con la edad y la disponibilidad de pruebas de diagnóstico virológicas (Tabla G). Si se pueden cuantificar los linfocitos T CD4+, se recomienda utilizar el porcentaje de linfocitos T CD4+, y no su número absoluto, para tomar decisiones con respecto al tratamiento antirretroviral, debido a que el primero varía menos con la edad (Apéndice B).⁵³⁻⁵⁵ La OMS alienta vivamente la creación de pruebas aplicables a los entornos con recursos limitados que posibiliten el diagnóstico precoz de la infección por VIH en los lactantes. La disponibilidad de dichas pruebas es esencial para formular mejores recomendaciones sobre el inicio del tratamiento en menores de 18 meses.

- ▶ Para los menores de 18 meses que sean seropositivos para el VIH, la OMS recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en las siguientes circunstancias:
- ▶ Cuando el lactante tenga infección comprobada por métodos virológicos (utilizando la reacción en cadena de la polimerasa con ADN del VIH, la valoración del ARN del VIH o la detección del antígeno p24 tras la disociación de los inmunocomplejos), y además presente:
 - ▶ enfermedad por VIH en estadio pediátrico III de la OMS (esto es, SIDA clínico) (Apéndice E), con independencia del porcentaje de linfocitos T CD4+, o

- ▶ enfermedad por VIH en estadio pediátrico II de la OMS (Apéndice E), con la posibilidad de utilizar el porcentaje de linfocitos T CD4+ < 20% como ayuda para la toma de decisiones, o
- ▶ enfermedad por VIH en estadio pediátrico I de la OMS (esto es, asintomática) (Apéndice E) y porcentaje de linfocitos T CD4+ < 20% (los niños asintomáticos, es decir, los que se encuentran en el estadio I pediátrico de la OMS, sólo deben tratarse cuando haya acceso a las pruebas de cuantificación de los linfocitos T CD4+).
- ▶ Si no se dispone de pruebas virológicas para confirmar la infección por VIH, pero sí de pruebas para cuantificar los linfocitos T CD4+, la OMS recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en lactantes seropositivos para el VIH con enfermedad en estadio II o III de la OMS y un porcentaje de linfocitos T CD4+ < 20%. En estos casos, la determinación de anticuerpos anti-VIH debe repetirse a la edad de 18 meses para confirmar de forma definitiva que el niño está infectado por VIH; sólo se debe continuar el tratamiento antirretroviral en lactantes con infección confirmada.
- ▶ Para los mayores de 18 meses que sean seropositivos para los anticuerpos anti-VIH, la OMS recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en las siguientes circunstancias:
 - ▶ enfermedad por VIH en estadio III pediátrico de la OMS (esto es, SIDA clínico) (Apéndice E), con independencia del porcentaje de linfocitos T CD4+, o
 - ▶ enfermedad por VIH en estadio pediátrico II de la OMS (Apéndice E), con la posibilidad de utilizar el porcentaje de linfocitos T CD4+ < 15% como ayuda para la toma de decisiones, o
 - ▶ enfermedad por VIH en estadio pediátrico I de la OMS (esto es, asintomática) (Apéndice E) y porcentaje de linfocitos T CD4+ < 15%.

Los lactantes alimentados con lactancia natural corren el riesgo de adquirir la infección por VIH a lo largo de todo el periodo que dure aquélla, y la negatividad de una prueba virológica o de una prueba de anticuerpos en un determinado momento no excluye la posibilidad de que la infección se produzca más tarde, en caso de que prosiga la lactancia natural.

En los niños infectados por el VIH, al igual que en los adultos, el recuento de linfocitos totales se correlaciona de forma significativa con el riesgo de mortalidad.^{56, 57} El riesgo de mortalidad a los 12 meses supera el 20% en los menores de 18 meses con un recuento de linfocitos totales < 2500/mm³, así como en los mayores de 18 meses con un recuento de linfocitos totales < 1500/mm³. Así pues, si no se puede realizar un recuento de linfocitos T CD4+, el recuento de linfocitos totales puede servir como indicación terapéutica alternativa en lactantes o niños con infección comprobada por VIH en presencia de enfermedad sintomática (estadios pediátricos II o III de la OMS). En caso de que estén alterados, lo ideal sería poder confirmar el recuento de linfocitos totales o el porcentaje/recuento de linfocitos T CD4+ mediante una segunda prueba antes de tomar una decisión terapéutica, pero hay que reconocer que esto no siempre será posible.

La OMS reconoce que el sistema actual de estadificación de la infección por VIH en los niños ha sido concebido hace varios años y que buena parte de los síntomas clínicos de los estadios pediátricos II y III no son específicos de la infección por VIH, sino que pueden confundirse fácilmente con los síntomas que presentan los niños no infectados en entornos con recursos limitados. La OMS admite esta limitación y tiene previsto realizar una consulta a los expertos pediátricos con la finalidad de revisar el sistema de clasificación en 2004. No obstante, mientras tanto, el uso de este sistema de estadificación de la OMS (Apéndice F) puede ser útil a la hora de definir los parámetros necesarios para instaurar un tratamiento antirretroviral en entornos con recursos limitados, aunque puede ser conveniente su adaptación por los programas de los países.

No se ha cuantificado el paso de la mayoría de los antirretrovirales en la leche materna. Aunque se sabe que algunos de estos fármacos, como la NVP, pueden pasar a la leche materna, la concentración y la cantidad de fármaco que pueda ingerir el lactante es inferior a la que se necesita para alcanzar concentraciones terapéuticas. Por consiguiente, si el lactante alimentado de forma natural está suficientemente enfermo para necesitar tratamiento antirretroviral (tabla G), se debe iniciar la administración de antirretrovirales a la dosis pediátrica convencional, con independencia de que la madre esté recibiendo tratamiento antirretroviral o no. Los lactantes infectados cuyas madres estén recibiendo tratamiento antirretroviral pueden ingerir concentraciones subterapéuticas de algunos antirretrovirales, y ello puede facilitar que los virus del lactante creen resistencia a los fármacos. No se sabe si durante la lactación se deben administrar antirretrovirales a los lactantes con infección comprobada por VIH cuya madre esté recibiendo tratamiento antirretroviral, aunque ellos no lo necesiten; son necesarias más investigaciones para responder a esta cuestión.

TABLA G. RECOMENDACIONES PARA INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LACTANTES Y NIÑOS

Recuento de linfocitos T CD4+	Edad	Pruebas diagnósticas de la infección por VIH	Recomendación terapéutica
Disponible	< 18 meses	No se dispone de pruebas virológicas para el VIH, pero el lactante es seropositivo para los anticuerpos anti-VIH (Nota: la prueba de anticuerpos anti-VIH debe repetirse a la edad de 18 meses para obtener un diagnóstico definitivo de la infección por VIH)	Estadios pediátricos II y III de la OMS, con porcentaje de linfocitos T CD4+ < 20% ^a
		Prueba virológica positiva de infección por VIH ^b	Estadio pediátrico III de la OMS (SIDA) (Apéndice F), independientemente del porcentaje de linfocitos T CD4+. Estadio pediátrico II de la OMS (Apéndice F), con la posibilidad de utilizar el porcentaje de linfocitos T CD4+ < 20% como ayuda para la toma de decisiones ^{a, c} Estadio pediátrico I de la OMS (asintomático) (Apéndice F) con porcentaje de linfocitos T CD4+ < 20% ^{a, d}
	≥ 18 meses	Seropositivo para los anticuerpos anti-VIH	Estadio pediátrico III de la OMS, independientemente del porcentaje de linfocitos T CD4+ Estadio pediátrico II de la OMS, con la posibilidad de utilizar el porcentaje de linfocitos T CD4+ < 15% como ayuda para la toma de decisiones ^{a, c} Estadio pediátrico I de la OMS con porcentaje de linfocitos T CD4+ < 15% ^{a, d}
No disponible	< 18 meses	No se dispone de pruebas virológicas para el VIH, pero el lactante es seropositivo para los anticuerpos anti-VIH	No se recomienda el tratamiento ^{d, e}
		Prueba virológica positiva de infección por VIH	Estadio pediátrico III de la OMS, independientemente del recuento de linfocitos totales Estadio pediátrico II de la OMS, con la posibilidad de utilizar el recuento de linfocitos totales < 2500/mm ³ como ayuda para la toma de decisiones ^f
	≥ 18 meses	Seropositivo para los anticuerpos anti-VIH	Estadio pediátrico III de la OMS, independientemente del recuento de linfocitos totales Estadio pediátrico II de la OMS, con la posibilidad de utilizar el recuento de linfocitos totales < 1500/mm ³ como ayuda para la toma de decisiones ^f

^a Un porcentaje de linfocitos T CD4+ < 20% corresponde a un número absoluto de linfocitos T CD4+ de aproximadamente < 1000/mm³ en niños de menos de 12 meses, y de < 750/mm³ en niños de 12 a 18 meses; un porcentaje de linfocitos T CD4+ < 15% corresponde a < 500/mm³ en niños de 1 a 5 años, y a < 200/mm³ en niños de más de 6 años.

^b Pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con ADN del VIH o de amplificación del ARN del VIH, o pruebas de detección del antígeno p24 disociado de los inmunocomplejos.

^c Es aconsejable determinar el porcentaje de linfocitos T CD4+ para ayudar a identificar la necesidad de tratamiento inmediato.

^d Si el niño es asintomático y el tratamiento se inicia con base en criterios relacionados con las cifras de linfocitos T CD4+, se debe considerar la posibilidad de confirmar los resultados mediante la repetición de la determinación de los linfocitos T CD4+, siempre que los recursos lo permitan.

^e Muchos de los síntomas clínicos de las enfermedades de los estadios pediátricos II y III del sistema de clasificación de la OMS no son específicos de la infección por VIH y también se observan en niños sin infección por VIH en entornos con recursos limitados; por consiguiente, en ausencia de pruebas virológicas y de cuantificación de los linfocitos T CD4+, los lactantes de menos de 18 meses seropositivos para el VIH y sintomáticos

sólo deben recibir tratamiento antirretroviral en circunstancias excepcionales (por ejemplo, si presentan una clásica enfermedad oportunista definitoria de SIDA, como el sarcoma de Kaposi, la neumonía por *Pneumocystis carinii* o la meningitis criptocócica). Si se administran antirretrovirales a un lactante sintomático seropositivo para el VIH en ausencia de diagnóstico virológico definitivo, la prueba de anticuerpos anti-VIH debe repetirse a la edad de 18 meses para confirmar la infección; únicamente los niños con infección confirmada deben continuar el tratamiento antirretroviral.

^f El recuento de linfocitos totales < 2500/mm³ en menores de 18 meses, o < 1500/mm³ en mayores de 18 meses puede sustituir al porcentaje de CD4

cuando este último no esté disponible y existan síntomas relacionados con el VIH. Se desconoce su utilidad en niños asintomáticos. Por consiguiente, en ausencia de pruebas de cuantificación de los linfocitos T CD4+, los niños con infección asintomática por VIH (estadio pediátrico I de la OMS) no deben recibir tratamiento debido a que no se dispone hoy día de ningún otro marcador fiable en los entornos con recursos limitados.

Regímenes antirretrovirales de primera línea recomendados en lactantes y niños

Los estudios sobre los tratamientos antirretrovirales de gran actividad realizados en niños revelan que muchos regímenes antirretrovirales potentes proporcionan mejorías similares de la morbilidad, la mortalidad y los marcadores indirectos.^{58, 59} Las dosis de los fármacos deben ajustarse a medida que el niño vaya creciendo, pues de lo contrario se corre el riesgo de administrar dosis inferiores a las necesarias y de que se cree farmacoresistencia; por ende, la posología en los niños se basa en la superficie corporal o en el peso. La normalización es importante para que el personal no experto pueda dispensar las dosis correctas en un marco seguro; por eso convendría proporcionarles a los trabajadores de la salud tablas con las dosis que se pueden administrar con arreglo a categorías de peso; esas tablas pueden variar de un lugar a otro, dependiendo de los antirretrovirales y de las presentaciones de antirretrovirales disponibles en el país. Con el fin de mejorar la observancia del tratamiento, los regímenes elegidos para los niños deberían tener en cuenta los que puedan estar tomando sus padres, con el fin de evitar que unos y otros se administren en tiempos diferentes y, a ser posible, para intentar que los niños y sus padres sean tratados con los mismos fármacos. La OMS reconoce la necesidad de proporcionar ayuda a los países para elaborar esas tablas destinadas a los manuales de capacitación que permitan poner en práctica los programas de administración de antirretrovirales sobre el terreno. Hasta que no establezca un consenso sobre esas tablas en el curso de 2004, se proporcionarán, a petición de los interesados, ejemplos de tablas utilizadas por algunos pediatras.

Algunos de los antirretrovirales concebidos para los adultos también están disponibles en formulaciones específicas para uso pediátrico. No obstante, en los entornos con recursos limitados todavía no hay suficiente disponibilidad de formulaciones apropiadas para los niños que no pueden ingerir cápsulas ni comprimidos enteros. Algunos antirretrovirales están disponibles en cápsulas y comprimidos con dosis lo suficientemente pequeñas como para permitir una dosificación pediátrica adecuada (por ejemplo, cápsulas de d4T de 15, 20 y 30 mg, o comprimidos ranurados de NFV que pueden dividirse y triturarse); además, se ha estudiado la farmacocinética del contenido espolvoreado de las cápsulas o de los comprimidos triturados en los niños. Sin embargo, numerosos fármacos no están disponibles en formulaciones sólidas en dosis apropiadas para uso pediátrico y no todos los principios activos de algunas de estas formulaciones en comprimidos están repartidas de forma homogénea (por ejemplo, la combinación de ZDV y 3TC en dosis fijas). La utilización de comprimidos que requieren fragmentación, en especial los comprimidos no ranurados, puede dar lugar a la administración de dosis inferiores o superiores a las que necesitan los niños, con el consiguiente aumento del riesgo de resistencia o toxicidad. Además, las dosis no pueden ajustarse fácilmente a medida que el niño crece. A pesar de ello, y aunque no es la mejor solución, la OMS admite que, mientras no se disponga de más formulaciones apropiadas, la fragmentación de las presentaciones de antirretrovirales concebidas para uso en adultos puede ser la única manera de que los niños con enfermedad grave reciban tratamiento antirretroviral hoy día, y debe ser tenida en cuenta cuando no exista otra alternativa. Los profesionales de la salud deben ser conscientes de que las actuales formulaciones de combinaciones de dosis fijas pueden no contener las dosis de cada uno de los componentes que los niños necesitan en función del peso. Éste es un problema específico de la NVP en la formulación de dosis fijas ZDV/3TC/NVP, a la que quizás deba añadirse más

NVP si los comprimidos se utilizan para tratar a niños más pequeños (Apéndice F). La OMS alienta vivamente la creación de formulaciones apropiadas para uso pediátrico, y especialmente de formas farmacéuticas sólidas en dosis que puedan utilizarse en pacientes pediátricos (por ejemplo, comprimidos triturables o cápsulas que puedan abrirse), dado que las formulaciones líquidas pueden tener un tiempo de conservación más reducido que las formas sólidas, además de ser más caras y difíciles de conservar, y de requerir la utilización de jeringas para una administración exacta.

La opción terapéutica de primera línea preferida para los niños es d4T o ZDV más 3TC más un INNTI (NVP o EFV) (tabla H) por idénticos motivos a los debatidos en el caso de los regímenes antirretrovirales iniciales para los adultos. Una salvedad es que el EFV no puede emplearse actualmente en los menores de tres años, debido a la falta de información sobre su posología y de una formulación apropiada, aunque ello está en estudio. Por consiguiente, para los menores de tres años o los niños de peso inferior a 10 kg, el INNTI de elección debe ser la NVP. El uso de ZDV/3TC/ABC como tratamiento de primera línea se considera en la actualidad una opción secundaria, a juzgar por los resultados del estudio ACTG A5095 en adultos (véase el apartado IV); se está en espera de obtener más datos.

El EFV debería ser el INNTI de elección en los niños que requieren tratamiento antirretroviral y que a la vez necesitan o ya estén recibiendo tratamiento antituberculoso con rifampicina. En los menores de tres años que necesitan tratamiento antirretroviral durante un tratamiento antituberculoso se debe considerar el uso de ZDV/3TC/ABC durante la administración del régimen antituberculoso, dado que no se dispone de SQV/r en una formulación que sea apropiada para los niños de esa edad. Se debe garantizar la vigilancia de la posible hipersensibilidad al ABC. El SQV/r también es una opción terapéutica para los niños mayores que pueden recibir las dosis de los adultos (por ejemplo, si el peso es 25 kg).

TABLA H. REGÍMENES ANTIRRETROVIRALES DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADOS EN LACTANTES Y NIÑOS

Régimen de primera línea	Comentarios
d4T o ZDV	
más 3TC	
más NVP o EFV	Elección del INNTI: <ul style="list-style-type: none"> • Edad < 3 años o peso < 10 kg: NVP • Edad > 3 años o peso > 10 kg: NVP o EFV

Si la madre ha tomado antirretrovirales durante el embarazo, ya sea para reducir el riesgo de transmisión materno-infantil del VIH o por su propia enfermedad, cabe la posibilidad de que pueda transmitir virus resistentes al niño. Además, si el lactante infectado es expuesto a un fármaco antirretroviral con fines profilácticos antes de que se sepa si está infectado o no, puede haber riesgo de inducción de resistencia de novo en el lactante. Este problema ocurre específicamente con la NVP y la 3TC cuando se utilizan en monoterapia, o como componentes de una biterapia, para la profilaxis de la transmisión materno-infantil del VIH, puesto que la resistencia a

ambos fármacos se asocia a una mutación puntual.⁴⁷⁻⁵¹ Tras la administración de una dosis única de NVP, el 46% de los lactantes presentan mutaciones de resistencia a los INNTI (principalmente la mutación Y181C, que no siempre se asocia con resistencia cruzada al EFV). Al igual que en las madres, estas mutaciones se diluyen con el tiempo, aunque probablemente se conserven en pequeñas subpoblaciones de virus.⁴⁷ No se sabe si deben modificarse las opciones antirretrovirales en los lactantes que han estado expuestos a antirretrovirales para prevenir la transmisión materno-infantil del virus. Se están llevando a cabo o planificando estudios en la población infantil, así como en las madres, para averiguar si la profilaxis con una dosis única de NVP puede perjudicar la eficacia del TARGA posterior con regímenes a base de INNTI. La OMS reconoce la urgencia de estas investigaciones. No obstante, hasta que no se disponga de datos definitivos que permitan dilucidar estas cuestiones, debe considerarse que los niños que necesiten tratamiento antirretroviral y que hayan recibido antes una dosis profiláctica única de NVP o de 3TC para evitar la transmisión materno-infantil del VIH cumplen los requisitos para recibir regímenes a base de INNTI y no se les debe vedar el acceso a tratamientos que pueden mantenerlos en vida.

Evaluación clínica de los lactantes y niños tratados con antirretrovirales

En los niños, los signos clínicos importantes de la respuesta al tratamiento antirretroviral son: la mejoría del crecimiento en aquellos que hayan tenido problemas de crecimiento; la mejoría de los síntomas neurológicos y del desarrollo en aquellos que hayan manifestado retrasos en la consecución de las etapas fundamentales del desarrollo o encefalopatía, y una menor frecuencia de infecciones (infecciones bacterianas, candidiasis oral u otras infecciones oportunistas).

Las pruebas de laboratorio para los niños tratados con antirretrovirales son idénticas a las que se recomiendan para los adultos (tabla G). Además de estas pruebas, la monitorización clínica del tratamiento antirretroviral en los niños debe tomar en consideración:

- ▶ La nutrición y el estado nutricional.
- ▶ El crecimiento estatural y ponderal.
- ▶ Las etapas fundamentales del desarrollo.
- ▶ Los síntomas neurológicos.

Razones para cambiar de tratamiento antirretroviral en lactantes y niños

Los principios rectores de los cambios de tratamiento en los niños son similares a los de los adultos, y la actuación ante la toxicidad de los fármacos es la misma. Si la toxicidad se asocia a un fármaco específico del régimen, puede sustituirse por otro que no produzca los mismos efectos secundarios. Los signos clínicos más importantes del fracaso de la farmacoterapia en la población infantil son: la falta de crecimiento o su disminución en niños que mostraron una respuesta inicial al tratamiento; la pérdida de etapas fundamentales del desarrollo neurológico o la aparición de encefalopatía, y la recurrencia de infecciones, como la candidiasis oral resistente al tratamiento⁶⁰⁻⁶³ (tabla I). Antes de concluir que el régimen antirretroviral ha fracasado sobre la base de criterios clínicos, el niño debe haber recibido el tratamiento durante un tiempo razonable (es decir, durante un mínimo de 24 semanas).

Como el recuento absoluto de linfocitos T CD4+ va disminuyendo con la edad hasta los 6 años, edad a la que se alcanzan niveles prácticamente idénticos a los del adulto, no es fácil utilizar el recuento de linfocitos T CD4+ para evaluar el fracaso del tratamiento en menores de 6 años. No obstante, a partir de esa edad se pueden aplicar a los recuentos de linfocitos T CD4+ los mismos criterios que en los adultos (tabla E). Habida cuenta de que el porcentaje de linfocitos T CD4+ varía menos con la edad, puede servir para valorar la respuesta al tratamiento con independencia de la edad. No se dispone de datos sobre el uso del recuento de linfocitos totales para evaluar la respuesta al tratamiento antirretroviral.

TABLA I. DEFINICIONES DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO BASADAS EN LA CLÍNICA Y EN LOS RECuentOS DE LINFOCITOS T CD4+ EN LACTANTES Y NIÑOS

Signos clínicos de fracaso terapéutico	Criterios de fracaso del tratamiento basados en el recuento de linfocitos T CD4+a
<ul style="list-style-type: none"> • Detención o disminución del crecimiento en niños cuyo crecimiento respondió inicialmente al tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del porcentaje de linfocitos T CD4+ (o del número absoluto de linfocitos T CD4+ en mayores de 6 años) hasta un nivel igual o inferior a la cifra preterapéutica inicial, en ausencia de otra infección concomitante que explique la disminución transitoria de los linfocitos T CD4+
<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de etapas fundamentales del desarrollo neurológico o aparición de encefalopatía 	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso 50% del máximo porcentaje de linfocitos T CD4+ (o del número absoluto de linfocitos T CD4+ en mayores de 6 años) observado durante el tratamiento, en ausencia de otra infección concomitante que explique la disminución transitoria de los linfocitos T CD4+
<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de nuevas infecciones oportunistas o neoplasias malignas reveladoras de la progresión clínica de la enfermedad^b 	
<ul style="list-style-type: none"> • Recurrencia de infecciones oportunistas previas, como la candidiasis oral rebelde al tratamiento 	

^a Si el niño es asintomático y el fracaso de tratamiento se está definiendo sólo mediante criterios basados en el recuento de linfocitos T CD4+, se debe considerar la posibilidad de confirmar los resultados repitiendo el recuento, siempre que los recursos lo permitan.

^b Se debe distinguir del síndrome de reconstitución inmunitaria, que puede aparecer en los tres primeros meses tras el comienzo del TARGA y no significa que el tratamiento haya fracasado.

Tratamiento antirretroviral de segunda línea recomendado en lactantes y niños

Si se produce un fracaso terapéutico con el régimen de primera línea, el tratamiento de segunda línea que se ha de utilizar en niños debe incluir un cambio en la serie nucleosídica basado en los mismos principios que rigen para los adultos (por ejemplo, de ZDV + 3TC a ABC + ddl), más un IP (tabla J). El uso de IP distintos del LPV/r y del NFV presenta más problemas en los niños debido a la inexistencia de formulaciones de IDV y SQV adecuadas para uso pediátrico y a la ausencia de información apropiada sobre la posología de los IP reforzados con RTV que no sean el LPV/r. Sin embargo, la utilización de SQV/r puede ser una opción terapéutica en niños que puedan ingerir cápsulas y pesen por lo menos 25 kg y que, por lo tanto, puedan recibir las dosis de los adultos. De momento no se puede recomendar el TDF para uso pediátrico debido a que todavía no se conoce cuál es la posología infantil adecuada, sobre todo en los menores de 8 años, y también a cuestiones relacionadas con la toxicidad ósea, que puede ser más preocupante o más habitual en los niños en desarrollo que en los adultos.

TABLA J. RÉGIMENES ANTIRRETROVIRALES RECOMENDADOS EN LACTANTES Y NIÑOS CON FRACASO DEL TRATAMIENTO

Régimen de primera línea	Régimen de segunda línea
d4T o ZDV	ABC
<i>más</i>	<i>más</i>
3TC	ddl
<i>más</i>	<i>más</i>
INNTI:	IP:
NVP o EFV	LPV/r o NFV, o SQV/r si el peso es \geq 25 kg

C. PACIENTES CON TUBERCULOSIS Y COINFECCIÓN POR VIH

La tuberculosis es un punto de entrada al sistema de salud para una proporción significativa de pacientes candidatos a recibir tratamiento antirretroviral. El tratamiento antirretroviral está indicado en todos los pacientes tuberculosos con recuento de linfocitos T CD4+ < 200 células/mm³ y ha de tomarse en consideración en pacientes con recuentos < 350 células/mm³. En ausencia de recuentos de linfocitos T CD4+, se recomienda administrar tratamiento antirretroviral a todos los pacientes tuberculosos, admitiendo que ello redundará en el tratamiento de individuos con recuentos de linfocitos T CD4+ > 350 que, si no fuera por esta circunstancia, no recibirían tratamiento antirretroviral. El tratamiento de la tuberculosis sigue siendo una prioridad máxima que no debe verse comprometida por el tratamiento antirretroviral.⁶⁴⁻⁶⁷

Los pacientes con tuberculosis merecen una atención especial debido a que el tratamiento simultáneo del VIH y de la tuberculosis se ve complicado por las interacciones medicamentosas de la rifampicina con los INNTI y los IP, por la cantidad de pastillas, por la observancia del tratamiento por parte del paciente y

por la toxicidad de los fármacos. Los datos a favor de recomendaciones terapéuticas específicas son incompletos y se necesita con urgencia una investigación en este campo.⁶⁸⁻⁷¹ Teniendo en cuenta los datos disponibles, el tratamiento de primera línea que se recomienda para los pacientes con tuberculosis y coinfección por VIH es (ZDV o d4T) + 3TC + EFV (600 o 800 mg/día). Con la dosis de 800 mg de EFV se logran mayores concentraciones del fármaco que las observadas en ausencia de rifampicina; por consiguiente, esta dosis puede reducir el riesgo de farmacoresistencia del VIH, pero también puede aumentar el riesgo de toxicidad. Las combinaciones de INTI con SQV/RTV (400/400 mg dos veces al día), SQV/r (1600/200 mg/día, en cápsulas de gelatina blanda) o LPV/RTV (400/400 mg dos veces al día) son alternativas al EFV, aunque se pueden plantear problemas de tolerancia, monitorización clínica y riesgo de resistencia. Para avalar estos regímenes basados en IP son necesarios más datos. El ABC es otra alternativa al EFV que presenta ventajas como el menor número de comprimidos, la ausencia de interacciones con la rifampicina y la posibilidad de administrarlo a niños de peso \leq 25 kg, en los que todavía no se dispone de información sobre la posología del EFV. Entre las preocupaciones que suscita este régimen se encuentran la monitorización del síndrome de hipersensibilidad y la potencia virológica. Los datos acerca del uso conjunto de NVP y rifampicina son escasos y controvertidos. Las concentraciones de NVP disminuyen en presencia de rifampicina, y no se han realizado estudios con dosis más elevadas de NVP. Aunque hay algunos informes clínicos de una respuesta inmunológica y virológica adecuada, así como de una toxicidad aceptable, este régimen sólo debe emplearse cuando no se disponga de ninguna otra opción. Para las mujeres en edad de procrear que no usen métodos anticonceptivos eficaces, las embarazadas y los niños tuberculosos, se aconseja SQV/r o ABC + (d4T o ZDV) + 3TC. Para los niños de peso < 25 kg, la alternativa recomendada es (d4T o ZDV)/3TC/ABC.⁷²⁻⁷⁹

No se sabe cuál es el momento más oportuno para comenzar la administración de antirretrovirales en los pacientes con tuberculosis. Las tasas de letalidad son elevadas en muchos pacientes con tuberculosis durante los dos primeros meses de tratamiento antituberculoso, especialmente cuando su enfermedad por VIH está avanzada, y en estas circunstancias el tratamiento antirretroviral puede salvarles la vida. Por otro lado, a la hora de decidir cuándo iniciar el tratamiento deben tenerse en cuenta factores como la cantidad de pastillas, las interacciones farmacológicas, la posible toxicidad y el síndrome de reconstitución inmunitaria.^{68, 69, 80, 81} El tratamiento de los pacientes con infección por VIH y tuberculosis plantea numerosos retos, empezando por la aceptación de ambos diagnósticos por parte del paciente. Hasta que no culminen los estudios en curso, en los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ < 200/mm³ la OMS recomienda instaurar el tratamiento antirretroviral entre dos semanas y dos meses después de iniciado el tratamiento antituberculoso, una vez que el paciente se haya estabilizado con este tratamiento. Esta recomendación provisional tiene por finalidad promover la iniciación rápida del tratamiento en pacientes que pueden tener una elevada tasa de mortalidad. No obstante, el aplazamiento del inicio de la administración de antirretrovirales puede estar justificado en diversas situaciones clínicas; por ejemplo, con el fin de simplificar el tratamiento, los pacientes con mayores concentraciones de linfocitos T CD4+ pueden aguardar a que haya finalizado la fase de inducción del tratamiento antituberculoso para iniciar el tratamiento antirretroviral.

TABLA L. TRATAMIENTOS ANTIRRETROVIRALES RECOMENDADOS PARA PACIENTES CON TUBERCULOSIS Y COINFECCIÓN POR VIH

Recuento de linfocitos T CD4+	Régimen recomendado	Comentarios
CD4 < 200 mm ³	Iniciar el tratamiento antituberculoso Iniciar el tratamiento antirretroviral en cuanto se tolere el tratamiento antituberculoso (entre dos semanas y dos meses): ^a Regímenes a base de EFV ^{b, c, d}	Se recomienda el tratamiento antirretroviral El EFV está contraindicado en embarazadas y en mujeres en edad de procrear si no se dispone de anticoncepción eficaz
CD4 entre 200 y 350/mm ³	Iniciar el tratamiento antituberculoso Instaurar uno de los regímenes siguientes tras la fase de iniciación (comenzar antes en caso de afectación grave): Regímenes que contengan EFV ^b , o regímenes que contengan NVP en la fase de continuación del tratamiento antituberculoso, ya sin rifampicina	Debe considerarse el tratamiento antirretroviral
CD4 > 350 mm ³	Iniciar el tratamiento antituberculoso	Aplazar el tratamiento antirretroviral ^e
CD4 no disponible	Iniciar el tratamiento antituberculoso	Debe considerarse el tratamiento antirretroviral ^{a, f}

^a La elección del momento para iniciar el tratamiento antirretroviral debe basarse en el juicio clínico, en relación con otros signos de inmunodeficiencia (Tabla A). En caso de tuberculosis extrapulmonar, el tratamiento antirretroviral debe comenzar en cuanto se tolere el tratamiento antituberculoso, independientemente del recuento de linfocitos T CD4+.

^b En vez de EFV, puede utilizarse SQV/RTV (400/400 mg dos veces al día), SQV/r (1600/200 mg/día en cápsulas de gelatina blanda), LPV/RTV (400/400 mg dos veces al día) o ABC.

^c En vez de EFV puede utilizarse NVP (200 mg/día durante 2 semanas, seguidos de 200 mg dos veces al día), si no se dispone de otras opciones. Entre los

regímenes que contienen NVP están: d4T/3TC/NVP y ZDV/3TC/NVP.

^d Entre los regímenes que contienen EFV están: d4T/3TC/EFV y ZDV/3TC/EFV.

^e Salvo en presencia de trastornos característicos del estadio IV distintos de la tuberculosis (Tabla A). En caso contrario, el tratamiento antirretroviral debe iniciarse una vez que se haya completado el tratamiento antituberculoso.

^f En ausencia de otros signos de inmunodeficiencia, si el paciente mejora con el tratamiento antituberculoso, el tratamiento antirretroviral debe comenzar una vez que se haya completado aquél.

D. CONSUMIDORES DE DROGAS INYECTABLES

Los criterios clínicos e inmunológicos para iniciar el TARGA en pacientes drogodependientes no difieren de los expuestos en las recomendaciones generales. Por consiguiente, los usuarios de drogas inyectables que cumplen los criterios para recibir tratamiento antirretroviral deben tener garantizado el acceso a él, pues puede salvar sus vidas. Entre los aspectos especiales que deben tenerse en cuenta en esta población figuran la necesidad de abordar con antelación los problemas relacionados con su estilo de vida inestable, que dificultarán la observancia del tratamiento, así como las posibles interacciones farmacológicas de los antirretrovirales con otros fármacos, como la metadona. Se alienta la creación de programas que integren la atención a la drogodependencia (entre ellos los tratamientos sustitutivos) y a la infección por VIH. En estos casos pueden aplicarse enfoques tales como el tratamiento bajo observación directa. En este aspecto, una posibilidad que se está explorando en la actualidad y que se presta a esos enfoques consiste en la administración de antirretrovirales una vez al día. El número de antirretrovirales ya aprobados o que se están investigando para ser usados una vez al día está aumentando de forma progresiva; entre ellos están la 3TC, la FTC, la ddI, la d4T, el TDF, el ABC, el EFV, el SQV/r, el LPV/r y el ATV.

La coadministración de metadona y EFV, NVP o RTV en pacientes con infección por VIH y antecedentes de consumo de drogas intravenosas reduce las concentraciones plasmáticas de metadona y produce signos de abstinencia de los opioides. Se debe observar al paciente por si aparecieran signos de abstinencia, y en tal caso sus dosis de metadona se deben aumentar gradualmente a lo largo del tiempo hasta conseguir aliviar los síntomas de abstinencia. De este modo se puede proporcionar importante oportunidad a los programas terapéuticos dirigidos a esta población vulnerable.

IX. OBSERVANCIA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Se sabe que la observancia del tratamiento antirretroviral es fundamental para el éxito de los programas y de los tratamientos individuales.^{11, 14, 17, 23, 28, 33, 47, 48, 51, 56, 60, 65, 82} Los estudios sobre la observancia del régimen terapéutico en el mundo desarrollado indican que cuanto mayor es la observancia terapéutica mejores son los resultados clínicos y virológicos, y que se necesitan porcentajes superiores al 95% para sacar el máximo provecho del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, es difícil alcanzar porcentajes tan elevados durante largos períodos de tiempo. En el mundo desarrollado se han investigado numerosos enfoques para mejorar la observancia, algunos de los cuales ya se están explorando en el mundo en desarrollo. Por motivos de índole económica y técnica, la determinación de la carga viral no será una práctica extendida en el mundo en desarrollo en un futuro cercano. Por consiguiente, resulta especialmente importante centrarse en maximizar la observancia con el fin de evitar la resistencia farmacológica y de asegurar la perdurabilidad del efecto de los regímenes antirretrovirales.

Una de las claves del éxito de las estrategias de observancia es la educación apropiada del paciente antes de instaurar el tratamiento. Ello incluye el suministro de información básica sobre el VIH y sus manifestaciones, los beneficios y los efectos secundarios de los medicamentos antirretrovirales, la manera de tomar la medicación y la importancia de no olvidar ninguna dosis. En este proceso pueden resultar particularmente útiles los materiales ilustrados y el asesoramiento de otros pacientes. Entre las claves para tener éxito tras el inicio del tratamiento figuran los esfuerzos para reducir el número de comprimidos (en parte mediante el uso de combinaciones de dosis fijas), el envasado de las pastillas (envase blíster de diferentes pastillas siempre que sea posible), la frecuencia de las tomas (regímenes con dos tomas diarias, como máximo), la eliminación de precauciones relacionadas con los alimentos, la adaptación del tratamiento antirretroviral al estilo de vida del paciente y la participación de familiares, amigos o miembros de la comunidad que apoyen la observancia del tratamiento por parte del paciente.

Una vez iniciado el tratamiento, es fundamental mantener el apoyo a su cumplimiento. Ello debe comprender evaluaciones del cumplimiento en cada visita al centro sanitario, el refuerzo de los principios de la observancia por parte de asesores capacitados y la continua participación de los familiares, de los amigos o del personal de apoyo de la comunidad. Aunque la difusión del tratamiento antirretroviral en el mundo en desarrollo ha sido baja en relación con la carga de morbilidad, se han aprendido importantes lecciones que pueden incorporarse a los programas de elaboración reciente o en expansión. Dichas lecciones están relacionadas con las siguientes medidas:

- El suministro gratuito de medicamentos, mediante subsidios u otras estrategias de financiación, a aquellos pacientes que no puedan costearse el tratamiento. Se ha sugerido que el reparto del costo puede fomentar la

adherencia terapéutica, aunque es de esperar que las experiencias varíen según el país. Datos recientes de Senegal y de otros países africanos indican que el reparto del costo tiene efectos negativos sobre la adherencia del tratamiento a largo plazo. Es necesario investigar mejor estos temas.^{83, 84}

- La participación de los miembros de la familia o de la comunidad en los programas educativos y de mantenimiento de la adherencia. Las visitas a domicilio pueden ser particularmente útiles. Es esencial reducir al mínimo la estigmatización a través de un apoyo psicosocial.
- La asistencia familiar cuando hay más de un miembro de la familia infectado por el VIH. Esto es particularmente importante cuando están infectados la madre y el niño.
- El uso de pastilleros o de envases blíster.
- El tratamiento bajo observación directa (DOT) o programas modificados de DOT. Este enfoque exige una gran cantidad de recursos y es difícil de aplicar a gran escala y a la administración de por vida del tratamiento antirretroviral. No obstante, puede ser útil para ciertos grupos o para la educación inicial del paciente.
- El uso de furgonetas para llegar a las comunidades rurales.
- A nivel programático, es imprescindible garantizar las existencias de medicamentos antirretrovirales y su conservación adecuada, así como el suministro de los recursos necesarios para programas de observancia que sean apropiados desde un punto de vista cultural.

La adherencia puede ser más difícil en las embarazadas e inmediatamente después del parto que en las pacientes no grávidas. La hiperemesis gravídica y las molestias gastrointestinales asociadas al embarazo pueden dificultar el tratamiento antirretroviral, y la situación puede complicarse aún más debido a los efectos secundarios de los antirretrovirales o a la preocupación por los posibles efectos de los fármacos sobre el feto. En el puerperio, los cambios físicos y la atención que exige el recién nacido pueden hacer peligrar la observancia del tratamiento por parte de la madre. En cada país se deben crear apoyos específicos y culturalmente apropiados para abordar los problemas especiales de las mujeres durante el embarazo y el puerperio.

La adherencia del tratamiento por parte de los niños constituye un reto especial, en particular si la unidad familiar se ve perturbada por motivos de salud o por las condiciones económicas. Los programas de asistencia a la enfermedad por VIH basados en la familia constituyen uno de los mejores métodos para garantizar la salud del niño. Asimismo, es imperativo mejorar las formulaciones pediátricas y aumentar su disponibilidad. En la medida de lo posible, estas formulaciones deberían equipararse a los regímenes de los adultos para asegurar que la asistencia basada en la familia se lleve adelante de forma eficaz y que los niños reciban dosis apropiadas.

X. VIGILANCIA DE LA FARMA-CORRESISTENCIA

La resistencia a los antirretrovirales constituye uno de los mayores desafíos a los que se enfrentan los programas terapéuticos en los países desarrollados y en desarrollo. En la actualidad, aproximadamente el 10% de las nuevas infecciones por VIH-1 registradas en los Estados Unidos de América y en Europa se deben a cepas de virus que son resistentes por lo menos a un fármaco. Los programas de expansión en el mundo en desarrollo pueden aprovechar las lecciones aprendidas en los países desarrollados mediante la iniciación oportuna de regímenes potentes, la incorporación de programas educativos y de mantenimiento de la observancia terapéutica que sean culturalmente apropiados, y la sincronización de todo ello con iniciativas de vigilancia y monitorización de la farmacorresistencia.

Aunque no se contempla la inclusión a corto o medio plazo de la genotipificación de la farmacorresistencia en el tratamiento individual de los pacientes en entornos con recursos limitados, se alienta a los programas nacionales para que formulen o participen en programas de vigilancia y monitorización de la farmacorresistencia, a fin de ayudar a la planificación a nivel poblacional. Ello puede incluir el desarrollo o la expansión de la capacidad de genotipificación en los centros regionales o nacionales más avanzados. Dicha capacidad puede considerarse un importante instrumento para la salud pública que puede servir para proporcionar información a los programas, nacionales, regionales y mundiales de expansión del tratamiento antirretroviral con respecto a las tendencias en materia de prevalencia de la farmacorresistencia, de modo que puedan tomarse medidas para minimizar su impacto.

La OMS recomienda que los países que tengan previsto aplicar programas de tratamiento antirretroviral implanten de forma simultánea un sistema de vigilancia centinela de la resistencia a los medicamentos contra el VIH. Ello les permitirá detectar el riesgo de aparición de farmacorresistencia en la población, y modificar los regímenes terapéuticos recomendados según proceda. Inicialmente, las personas que nunca han recibido tratamiento antirretroviral deben ser vigiladas para establecer cuáles son las tasas de prevalencia de la farmacorresistencia en la población infectada, y los pacientes con antecedentes de tratamiento antirretroviral deben ser monitorizados, en especial aquellos en quienes se haya diagnosticado un primer episodio de fracaso terapéutico. La OMS, en colaboración con otras organizaciones asociadas, está estableciendo una Red Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Medicamentos contra el VIH que ayude a los Estados Miembros en esta materia.⁸²

XI. CONCLUSIONES

Los Estados Miembros de la OMS se enfrentan a un gran reto y, al mismo tiempo, a una excelente oportunidad. La comunidad mundial está en condiciones de ser finalmente capaz de combatir la pandemia de SIDA en los países en desarrollo gracias a los antirretrovirales, que, de todo el paquete asistencial existente contra el VIH constituyen el instrumento más eficaz para mantener vivo al paciente. Los vínculos actuales entre compromiso político, nuevas fuentes de financiación, disponibilidad de antirretrovirales y medicamentos más económicos ha creado esa oportunidad. La OMS se ha comprometido a ayudar a los países con recursos limitados a expandir el tratamiento antirretroviral mediante su plan integral "3 millones para 2005". Las presentes directrices actualizadas de tratamiento antirretroviral tienen por objeto ayudar a los programas nacionales a proporcionar acceso a los antirretrovirales a todos los adultos y niños infectados que necesiten tratamiento.

Apéndice A. POSOLOGÍA DE LOS ANTIRRETROVIRALES EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

Clase farmacológica/fármaco	Dosis ^a
Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa	
Abacavir (ABC)	300 mg dos veces al día
Didanosina (ddI)	400 mg una vez al día (250 mg una vez al día si el peso es < 60 kg) (250 mg una vez al día si se administra con TDF)
Estavudina (d4T)	40 mg dos veces al día (30 mg dos veces al día si el peso es < 60 kg)
Lamivudina (3TC)	150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día
Zidovudina (ZDV)	300 mg dos veces al día
Inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa	
Tenofovir (TDF)	300 mg una vez al día (Nota: su interacción farmacológica con la ddI requiere la reducción de la dosis de esta última)
Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa	
Efavirenz (EFV)	600 mg una vez al día ^b
Nevirapina (NVP)	200 mg una vez al día durante 14 días, seguidos de 200 mg dos veces al día
Inhibidores de la proteasa	
Indinavir/ritonavir (IDV/r)	800 mg/100 mg dos veces al día ^{c, d}
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	400 mg/100 mg dos veces al día (533 mg/133 mg dos veces al día cuando se combine con EFV o NVP) ^b
Nelfinavir (NFV)	1250 mg dos veces al día
Saquinavir/ritonavir (SQV/r)	1000 mg/100 mg dos veces al día o 1600 mg/200 mg una vez al día ^{b, d, e}

^a Estas dosis son de uso clínico habitual. Las dosis presentadas en esta tabla se han seleccionado a partir de las mejores pruebas clínicas existentes. Se prefirieron las dosis que pueden administrarse una o dos veces al día, con el fin de mejorar la observancia del tratamiento. Las dosis que figuran en la tabla son las indicadas en personas con función renal y hepática normales. Debe consultarse la información específica de cada producto acerca de los ajustes de dosis necesarios en caso de disfunción renal o hepática, o de las posibles interacciones medicamentosas con otros fármacos antirretrovirales, o de otro tipo.

^b Con respecto a las dosis específicas en caso de tuberculosis, véase el apartado referido a esa enfermedad.

^c Esta dosis es de uso clínico habitual. También se usan otras dosis de IDV/r que van de 400 mg/100 mg dos veces al día a 800 mg/200 mg dos veces al día.

^d Cuando se asocie a un INNTI, están indicados ajustes de las dosis, pero por ahora no se puede hacer una recomendación oficial. Cuando se emplee junto con EFV o NVP, se aumentará el componente RTV a 200 mg dos veces al día. Son necesarios más datos sobre las interacciones farmacológicas.

^e Cuando se combine el SQV con el RTV, pueden emplearse tanto las cápsulas de gelatina dura como las de gelatina blanda.

Apéndice B. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA CATEGORÍA INMUNITARIA DE LA INFECCIÓN PEDIÁTRICA POR VIH, BASADO EN EL NÚMERO Y EL PORCENTAJE DE LINFOCITOS T CD4 SEGÚN LA EDAD

Modificado a partir de: Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43 (Nº RR-12): 1-10.

Categoría inmunitaria	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
	Nº/mm ³	%	Nº/mm ³	%	Nº/mm ³	%
Categoría 1: Sin inmunodepresión	≥ 1500	≥ 25%	≥ 1000	≥ 25%	≥ 500	≥ 25%
Categoría 2: Inmunodepresión moderada	750-1499	15-24%	500-999	15-24%	200-499	15-24%
Categoría 3: Inmunodepresión grave	< 750	< 15%	< 500	< 15%	< 200	< 15%

Apéndice C. RESUMEN DE LAS FORMULACIONES Y DE LAS DOSIS PEDIÁTRICAS

Nombre del fármaco	Formulaciones	Datos farmacocinéticos disponibles	Edad (peso), dosis y frecuencia de administración	Otros comentarios
<i>Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa</i>				
Zidovudina (ZDV)	Jarabe: 10 mg/ml Cápsulas: 100 mg; 250 mg Comprimidos: 300 mg	Todas las edades	< 4 semanas: 4 mg/kg/toma, dos veces al día 4 semanas a 13 años: 180 mg/m ² /toma, dos veces al día ^a Dosis máxima: ≥ 13 años: 300 mg/toma, dos veces al día	Los niños mayores no toleran bien grandes volúmenes de jarabe El jarabe debe conservarse en frascos de vidrio y es sensible a la luz Puede administrarse con alimentos En caso de encefalopatía por VIH son necesarias dosis de 600 mg/m ² / toma, al día. Se pueden abrir las cápsulas y dispersar su contenido, o triturar los comprimidos y mezclarlos con una pequeña cantidad de agua o alimentos, que deben ser ingeridos de inmediato (la solución es estable a temperatura ambiente) No usar junto con d4T (efecto antirretroviral antagonista)
Lamivudina (3TC)	Solución oral: 10 mg/ml Comprimidos: 150 mg	Todas las edades	< 30 días: 2 mg/kg/toma, dos veces al día ≥ 30 días o < 60 kg: 4 mg/kg/toma, dos veces al día Dosis máxima: > 60 kg: 150 mg/toma, dos veces al día	Bien tolerada Puede administrarse con alimentos Consérvese la solución a temperatura ambiente (úse en un plazo de un mes tras la apertura) Los comprimidos se pueden triturar y mezclar con una pequeña cantidad de agua o alimentos, que deben ser ingeridos de inmediato
Combinación de dosis fijas de ZDV más 3TC	No existe presentación líquida Comprimidos: 300 mg de ZDV más 150 mg de 3TC	Adolescentes y adultos	Dosis máxima: > 13 años o > 60 kg: 1 comprimido/toma, dos veces al día No se debe administrar a pacientes con peso < 30 kg	Es preferible no partir los comprimidos Los comprimidos se pueden triturar y mezclar con una pequeña cantidad de agua o alimentos, que deben ser ingeridos de inmediato Si el peso es <30 kg, la ZDV y la 3TC no pueden dosificarse con precisión en forma de comprimidos
Estavudina (d4T)	Solución oral: 1 mg/ml Cápsulas: 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	Todas las edades	< 30 kg: 1 mg/kg/toma, dos veces al día 30 a 60 kg: 30 mg/toma, dos veces al día Dosis máxima: > 60 kg: 40 mg/toma, dos veces al día	Gran volumen de solución Manténgase la solución refrigerada; es estable durante 30 días; agítese bien. Debe conservarse en frascos de vidrio Se pueden abrir las cápsulas y mezclar su contenido con una pequeña cantidad de agua o alimentos (la solución es estable en el refrigerador durante 24 h) No usar con AZT (efecto antirretroviral antagonista)

Nombre del fármaco	Formulaciones	Datos farmacocinéticos disponibles	Edad (peso), dosis y frecuencia de administración	Otros comentarios
Combinación de dosis fijas de d4T más 3TC	No existe presentación líquida Comprimidos: 30 mg de d4T más 150 mg de 3TC; 40 mg de d4T más 150 mg de 3TC	Adolescentes y adultos	Dosis máxima: 30-60 kg: un comprimido con 30 mg de d4T, dos veces al día ≥ 60 kg: un comprimido con 40 mg de d4T, dos veces al día	Es preferible no partir los comprimidos Véanse los comentarios en los apartados correspondientes a cada uno de los componentes
Didanosina (ddl, didesoxiinosina)	Polvo para suspensión oral de uso pediátrico/ agua: 10 mg/ml. En muchos países debe reconstituirse añadiendo un antiácido Comprimidos masticables: 25 mg; 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg Gránulos con cubierta entérica en cápsulas: 125 mg; 200 mg; 250 mg; 400 mg	Todas las edades	< 3 meses: 50 mg/m ² /toma, dos veces al día 3 meses a < 13 años: 90-120 mg/m ² /toma, dos veces al día o 240 mg/m ² /toma, una vez al día Dosis máxima: ≥ 13 años o > 60 kg: 200 mg/toma, dos veces al día o 400 mg una vez al día	Manténgase la suspensión refrigerada; es estable durante 30 días; agítese bien Ingerir con el estómago vacío, por lo menos 30 minutos antes o 2 horas después de las comidas Si los comprimidos se dispersan en agua, se deben disolver como mínimo 2 comprimidos de la dosis farmacéutica apropiada para lograr una adecuada regulación del pH Las cápsulas de gránulos con cubierta entérica pueden abrirse y el contenido se puede esparcir sobre una pequeña cantidad de alimento
Abacavir (ABC)	Solución oral: 20 mg/ml Comprimidos: 300 mg	Mayores de 3 meses	< 16 años o < 37,5 kg: 8 mg/kg/toma, dos veces al día Dosis máxima: > 16 años o ≥ 37,5 kg: 300 mg/toma, dos veces al día	Puede administrarse con alimentos Los comprimidos se pueden triturar y mezclar con una pequeña cantidad de agua o alimentos, que deben ser ingeridos de inmediato DEBE ADVERTIRSE A LOS PADRES DEL RIESGO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD La administración de ABC debe suspenderse definitivamente en caso de reacción de hipersensibilidad
Combinación de dosis fijas de ZDV más 3TC más ABC	No existe presentación líquida Comprimidos: 300 mg de ZDV más 150 mg de 3TC más 300 mg de ABC	Adolescentes y adultos	Dosis máxima: > 40 kg: 1 comprimido/toma, dos veces al día	Es preferible no partir los comprimidos Si el peso es <30 kg, la combinación de ZDV/3TC/ABC no puede dosificarse con precisión en forma de comprimidos DEBE ADVERTIRSE A LOS PADRES DEL RIESGO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD La administración de ZDV/3TC/ABC debe suspenderse definitivamente en caso de reacción de hipersensibilidad

Nombre del fármaco	Formulaciones	Datos farmacocinéticos disponibles	Edad (peso), dosis y frecuencia de administración	Otros comentarios
<i>Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa</i>				
Nevirapina (NVP)	Suspensión oral: 10 mg/ml Comprimidos: 200 mg	Todas las edades	15 a 30 días: 5 mg/kg/toma, una vez al día durante 2 semanas, seguidos de 120 mg/m ² /toma, dos veces al día durante 2 semanas, y de 200 mg/m ² /toma, dos veces al día ^a > 30 días a 13 años: 120 mg/m ² /toma, una vez al día durante 2 semanas, seguidos de 120-200 mg/m ² /toma, dos veces al día Dosis máxima: > 13 años: 200 mg/toma, una vez al día durante las primeras 2 semanas, seguidos de 200 mg/toma, dos veces al día	Evítese su administración junto con rifampicina (véase el apartado relativo a la tuberculosis) Consérvese la suspensión a temperatura ambiente; agítese bien Puede administrarse con alimentos Los comprimidos son ranurados y pueden dividirse en dos partes iguales para administrar una dosis de 100 mg; pueden triturarse y mezclarse con una pequeña cantidad de agua o alimentos, que deben ser ingeridos de inmediato DEBE ADVERTIRSE A LOS PADRES DEL RIESGO DE ERUPCIÓN CUTÁNEA. No se aumentará la dosis en caso de erupción cutánea (si ésta es leve o moderada, se interrumpirá la administración del fármaco, y cuando haya desaparecido se reanudará la administración desde el principio del esquema de aumento gradual de la dosis; si es grave, se suspenderá definitivamente la administración) Interacciones farmacológicas
Efavirenz (EFV)	Jarabe: 30 mg/ml (nota: el jarabe requiere dosis más elevadas que las cápsulas, véase la pauta posológica) Cápsulas: 50 mg, 100 mg, 200 mg	Sólo para niños mayores de 3 años	Dosis en cápsula (líquida) para > 3 años: 10 a 15 kg: 200 mg (270 mg = 9 ml), una vez al día 15 a < 20 kg: 250 mg (300 mg = 10 ml), una vez al día 20 a < 25 kg: 300 mg (360 mg = 12 ml), una vez al día 25 a < 33 kg: 350 mg (450 mg = 15 ml), una vez al día 33 a < 40 kg: 400 mg (510 mg = 17 ml), una vez al día Dosis máxima: ≥ 40 kg: 600 mg, una vez al día	Las cápsulas se pueden abrir para añadir su contenido a la comida, pero tienen un sabor muy picante; no obstante, pueden mezclarse con comidas dulces o mermelada para disimular el sabor Se puede administrar con los alimentos (pero se evitará después de comidas con mucha grasa, que aumentan la absorción en un 50%); conviene administrarlo por la noche, especialmente durante las primeras dos semanas, para reducir los efectos colaterales sobre el sistema nervioso central. Interacciones farmacológicas

Nombre del fármaco	Formulaciones	Datos farmacocinéticos disponibles	Edad (peso), dosis y frecuencia de administración	Otros comentarios
Combinación de dosis fijas de d4T más 3TC más NVP	No existe presentación líquida Comprimidos: 30 mg de d4T/150 mg de 3TC/200 mg de NVP; 40 mg de d4T/150 mg de 3TC/200 mg de NVP	Adolescentes y adultos	Dosis máxima: 30-60 kg: un comprimido con 30 mg de d4T dos veces al día ≥ 60 kg: un comprimido con 40 mg de d4T dos veces al día	Es preferible no partir los comprimidos Si el peso es < 30 kg, la combinación de d4T/3TC/NVP no puede dosificarse adecuadamente en forma de comprimidos; si se dividen los comprimidos, la dosis de NVP no será adecuada para los niños muy pequeños y será necesario suplementarla con una cantidad adicional de NVP hasta un total de 200 mg/m ² /toma, dos veces al día La presencia de NVP exige un aumento gradual de la dosis (véanse las recomendaciones sobre la administración de NVP) Véanse los comentarios en los apartados correspondientes a cada uno de los componentes

Nombre del fármaco	Formulaciones	Datos farmacocinéticos disponibles	Edad (peso), dosis y frecuencia de administración	Otros comentarios
<i>Inhibidores de la proteasa</i>				
Nelfinavir (NFV)	Polvo para suspensión oral (mezclar con líquido): 200 mg por cucharilla de café rasa (50 mg por cuchara de 1,25 ml): 5 ml Comprimidos: 250 mg (los comprimidos se pueden partir por la mitad y se pueden triturar para añadirlos a los alimentos o disolverlos en agua)	Todas las edades Sin embargo en los lactantes, existe una gran variabilidad farmacocinética, que hace que los menores de un año necesiten dosis muy elevadas	< 1 año: 40-50 mg/kg/toma, tres veces al día, o 75 mg/kg/toma, dos veces al día > 1 año a < 13 años: 55 a 65 mg/kg/toma, dos veces al día Dosis máxima: ≥ 13 años: 1250 mg/toma, dos veces al día	El polvo es dulce y ligeramente amargo, pero arenoso y difícil de disolver; inmediatamente antes de administrarlo se debe reconstituir con agua, leche, preparados para biberones, papilla, etc.; no ingerirlo con alimentos ácidos ni zumos, que acentúan el sabor amargo; la solución es estable durante 6 horas Debido a las dificultades que plantea el empleo de polvo, son preferibles los comprimidos triturados (incluso para los lactantes), mientras pueda administrarse la dosis adecuada El polvo y los comprimidos pueden conservarse a temperatura ambiente Tómese con los alimentos Interacciones farmacológicas (menos que los inhibidores de la proteasa que contienen RTV)
Lopinavir/ ritonavir, (LPV/r)	Solución oral: 80 mg/ml de LPV más 20 mg/ml de RTV Cápsulas: 133,3 mg de LPV más 33,3 mg de RTV	A partir de los 6 meses	> 6 meses a 13 años: 225 mg/m ² LPV/ 57,5 mg/m ² de RTV, dos veces al día ^a o posología en función del peso: 7-15 kg: 12 mg/kg de LPV/3 mg/kg de RTV/toma, dos veces al día 15-40 kg: 10 mg/kg de LPV/2,5 mg/kg de RTV, dos veces al día Dosis máxima: > 40 kg: 400 mg de LPV/100 mg de RTV (3 cápsulas o 5 ml) ,dos veces al día	Aunque es preferible mantenerlas refrigeradas, la solución oral y las cápsulas también pueden conservarse a temperatura ambiente, hasta 25 °C, durante 2 meses; a temperaturas > 25 °C, el fármaco se degrada con mayor rapidez. La formulación líquida es poco voluminosa, pero amarga Las cápsulas son grandes Las cápsulas no se deben triturar ni abrir, sino que se deben ingerir enteras Debe tomarse con alimentos Interacciones farmacológicas

^a La superficie corporal en metros cuadrados se calcula como la raíz cuadrada de (la talla en centímetros multiplicada por el peso en kg, dividido por 3600)

Apéndice D. COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES EN DOSIS FIJAS DISPONIBLES AL 1 DE DICIEMBRE DE 2003

Combinaciones de tres fármacos en dosis fijas	d4T (40 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)
	d4T (30 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)
	ZDV (300 mg) + 3TC (150 mg) + ABC (300 mg)
	ZDV (300 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)
Combinaciones de dos fármacos en dosis fijas	d4T (30 mg) + 3TC (150 mg)
	d4T (40 mg) + 3TC (150 mg)
	ZDV (300 mg) + 3TC (150 mg)

Nota: la OMS alienta el uso de combinaciones de dosis fijas siempre que existan formulaciones de calidad garantizada y bioequivalencia demostrada que proporcionen ventajas operativas. No todas las combinaciones de dosis fijas que figuran en esta tabla han sido evaluadas mediante el sistema de precalificación de la OMS. La OMS tiene en funcionamiento un sistema de precalificación voluntaria en el cual, hasta el 1 de diciembre de 2003, tres fabricantes habían precalificado combinaciones de ZDV/3TC, dos habían precalificado combinaciones de d4T/3TC/NVP, y uno había precalificado una combinación de ZDV/3TC/ABC. La lista de fabricantes precalificados por la OMS se actualiza continuamente y está disponible en: <http://www.who.int/medicines>

Apéndice E. SISTEMA OMS DE ESTADIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN Y DE LA ENFERMEDAD POR VIH EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

<p>Estadio clínico I:</p> <ol style="list-style-type: none"> Asintomático Linfadenopatía generalizada <p>Escala del estado funcional: 1 (asintomático, actividad normal)</p>
<p>Estadio clínico II:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pérdida de peso < 10% del peso corporal Manifestaciones mucocutáneas menores (dermatitis seborreica, prurigo, onicomicosis, úlceras bucales recurrentes, queilitis angular) Herpes zóster durante los últimos cinco años Infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores (por ejemplo: sinusitis bacteriana) <p>Y/o escala del estado funcional: 2 (sintomático, actividad normal)</p>
<p>Estadio clínico III:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pérdida de peso, > 10% del peso corporal Diarrea crónica inexplicada, > 1 mes Fiebre prolongada inexplicada (intermitente o constante), > 1 mes Candidiasis oral (muguet) Leucoplasia pilosa bucal Tuberculosis pulmonar Infecciones bacterianas graves (por ejemplo: neumonía, piomiositis) <p>Y/o escala del estado funcional: 3 (ha guardado cama < 50% del día durante el último mes)</p>
<p>Estadio clínico IV:</p> <ol style="list-style-type: none"> Síndrome de emaciación por el VIH^a Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> Toxoplasmosis cerebral Criptosporidiosis diarreica > 1 mes Criptococosis, extrapulmonar Enfermedad por citomegalovirus en órganos distintos del hígado, bazo y ganglios linfáticos (por ejemplo: retinitis) Infección por virus del herpes simple, mucocutánea (> 1 mes) o visceral Leucoencefalopatía multifocal progresiva Cualquier micosis endémica diseminada Candidiasis esofágica, traqueal o bronquial Micobacteriosis atípica, diseminada o pulmonar Septicemia por salmonela no tifoidea Tuberculosis extrapulmonar Linfoma Sarcoma de Kaposi Encefalopatía por el VIH^b <p>Y/o escala del estado funcional: 4 (ha guardado cama > 50% del día durante el último mes)</p>

^a Síndrome de emaciación por el VIH: pérdida de peso > 10% del peso corporal, más diarrea crónica inexplicada (> 1 mes) o debilidad crónica y fiebre prolongada inexplicada (> 1 mes).

^b Encefalopatía por VIH: signos clínicos de disfunción motora o cognitiva discapacitante que interfieren en las actividades de la vida diaria, progresivos durante semanas o meses, en ausencia de una enfermedad o trastorno concomitante distinto de la infección por VIH que explique estos hallazgos.

Apéndice F. SISTEMA OMS DE ESTADIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN Y DE LA ENFERMEDAD POR VIH EN NIÑOS

Estadio clínico I:

1. Asintomático
2. Linfadenopatía generalizada

Estadio clínico II:

3. Diarrea crónica de duración > 30 días, en ausencia de etiología conocida
4. Candidiasis grave recurrente o persistente fuera del período neonatal
5. Pérdida de peso o retraso del crecimiento en ausencia de etiología conocida
6. Fiebre persistente durante más de 30 días en ausencia de etiología conocida
7. Infecciones bacterianas graves y recurrentes, distintas de la septicemia o de la meningitis (por ejemplo: osteomielitis, neumonía bacteriana no tuberculosa, abscesos)

Estadio clínico III:

8. Infecciones oportunistas definitorias de SIDA
9. Retraso grave del crecimiento (consunción) en ausencia de etiología conocida^a
10. Encefalopatía progresiva
11. Neoplasia maligna
12. Septicemia o meningitis recurrentes

^a Pérdida de peso persistente, >10% del valor basal, o peso <5º percentil para la talla en dos mediciones consecutivas con un intervalo de más de un mes, en ausencia de otra etiología o de enfermedades concomitantes.

REFERENCIAS:

1. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, Holmberg SD. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med.* 15 abril 2003; 138(8): 620-626.
2. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *Jama.* 10 juillet 2002; 288(2): 222-235.
- 2bis. Delfraissy JF. Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport du Groupe d'Experts Français. Flammarion Médecine-Sciences, 1 vol 383p. Paris 2002.
3. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Accessible à l'adresse suivante : <http://AIDSInfo.nih.gov/guidelines>.
4. Badri M, Wood R. Usefulness of total lymphocyte count in monitoring highly active antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Aids.* 7 mars 2003; 17(4) : 541-545.
5. Kumarasamy N, Mahajan AP, Flanagan TP, Hemalatha R, Mayer KH, Carpenter CC, Thyagarajan SP, Solomon S. Total lymphocyte count (TLC) is a useful tool for the timing of opportunistic infection prophylaxis in India and other resource-constrained countries. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1er décembre 2002; 31(4) : 378-383.
6. van der Ryst E, Kotze M, Joubert G, Steyn M, Pieters H, van der Westhuizen M, van Staden M, Venter C. Correlation among total lymphocyte count, absolute CD4+ count, and CD4+ percentage in a group of HIV-1-infected South African patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1^{er} novembre 1998; 19(3) : 238-244.
7. Brettell RP. Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection. *Int J STD AIDS.* Septembre 1997; 8(9) : 597.
8. Beck EJ, Kupek EJ, Gompels MM, Pinching AJ. Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection: not making the good an enemy of the not so perfect. *Int J STD AIDS.* Octobre 1996; 7(6) : 422-428.
9. Fournier AM, Sosenko JM. The relationship of total lymphocyte count to CD4 lymphocyte counts in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med Sci.* Août 1992; 304(2) : 79-82.
10. Bang LM, Scott LJ. Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs.* 2003; 63(22) : 2413-2424; discussion 2425-2416.
11. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, Boggian K, Chave JP, Bernasconi E, Egger M, Opravil M, Rickenbach M, Francioli P, Telenti A. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 1er décembre 2001; 33(11) : 1931-1937.
12. Pollard RB, Tierney C, Havlir D, Tebas P, Fox L, Smeaton L, Richman D, Friedland GH. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naive (ACTG 298). *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1er juillet 2002; 18(10) : 699-704.
13. Staszewski S GJ, Pozniak AL, Suleiman JMAH, DeJesus E, Lu B, Sayre J, Cheng A. Efficacy and safety of tenofovir DF versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naive patients : 96-week preliminary interim results. Document présenté à la 10ème Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes; 10 au 14 février 2003; Boston, MA.
14. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis.* 1er octobre 2003; 37(7) : 944-950.
15. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martinez F, Molina JM. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis.* 15 avril 2003; 36(8) : 1070-1073.
16. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 1^{er} août 2003; 37(3) : e41-43.
17. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouquieray B, Mougnot B, Girard PM, Ronco P, Rossert J. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis.* Décembre 2002; 40(6) : 1331-1333.

18. Ena J, Amador C, Benito C, Fenoll V, Pasquau F. Risk and determinants of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine and efavirenz-containing regimens in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS*. Nov 2003; 14(11) : 776-781.
19. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *HIV Clin Trials*. Juillet-août 2002; 3(4) : 296-303.
20. Keiser P, Nassar N, Yazdani B, Armas L, Moreno S. Comparison of efficacy of efavirenz and nevirapine: lessons learned for cohort analysis in light of the 2NN Study. *HIV Clin Trials*. Septembre-octobre 2003; 4(5) : 358-360.
21. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JM, Phanuphak P, Cooper DA. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *Aids*. 17 octobre 2003; 17(15) : 2191-2199.
22. Martin-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials*. Mars-avril 2003; 4(2) : 115-120.
23. Moyle GJ. NNRTI choice: has 2NN changed our practice? *AIDS Read*. Juillet 2003; 13(7) : 325-328.
24. van Leth F HE, Phanuphak P, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Wood R, Squires K, Katlama C, Santos B, Robinson P, van Leeuwen R, Wit F, Lange J. Results of the 2NN study: a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone, or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. Document présenté à la 10ème Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes; 10 au 14 février 2003; Boston, MA.
25. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, Demeter LM, Hammer SM, Johnson VA, Loveday C, Mellors JW, Jacobsen DM, Richman DD. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 1er juillet 2003; 37(1) : 113-128.
26. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 27 juin 2002; 346(26) : 2039-2046.
27. Sanne I, Piliro P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1er janvier 2003; 32(1) : 18-29.
28. Haas DW, Zala C, Schrader S, Piliro P, Jaeger H, Nunes D, Thiry A, Schnittman S, Sensen M. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *Aids*. 13 juin 2003; 17(9) : 1339-1349.
29. Piliro PJ. Atazanavir: a novel HIV-1 protease inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. Septembre 2002; 11(9) : 1295-1301.
30. Gulick RM RH, Shikuma CM, Lustgarten S, Meyer WA, Klingman K, Squires KE, Snyder S, Kuritzkes DR. ACTG 5095: a comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. Document présenté à la 2nde Conférence de l'IAS sur la pathogenèse et le traitement du VIH; 13 au 16 juillet 2003; Paris, FR.
31. Gallant JE RA, Weinberg W, Young B, Berger D, Lim ML, Liao Q, Ross L, Johnson J, Shaefer MS. Early non-response to tenofovir DF and abacavir and lamivudine in a randomized trial compared to efavirenz + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. Document présenté à la 43ème Conférence Interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie; 14 au 17 septembre 2003; Chicago, IL.
32. Gilead. High rate of virologic failure in patients with HIV infection treated with once daily triple NRTI regimen containing didanosine, lamivudine, and tenofovir; 2003.
33. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, Pedersen C, Mathiesen L, Nielsen H, Katzenstein TL, Lundgren JD. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *Aids*. 26 septembre 2003; 17(14) : 2045-2052.
34. Havlir D, Vella S, Hammer S. The Global HIV Drug Resistance Surveillance Program: a partnership between WHO and IAS. International AIDS Society. *Aids*. 5 juillet 2002; 16(10) : 7-9.
35. UNAIDS. AIDS Epidemic Update: décembre 2003 (sous presse)
36. Adje-Toure CA, Cheingsong R, Garcia-Lerma JG, et al. Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2003; 17 (supplément 3) : pp. 49-54.
37. Van der Ende ME, Prins JM, Brinkman K, et al. Clinical, immunological and virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2-infected patients. *AIDS* 2003; 17 (suppl 3) : pp. 55-61.
38. Smith NA, Shaw T, Berry N, et al. Antiretroviral therapy for HIV-2-infected patients. *J Infect* 2001; 42 : 126-33.
39. Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults. *AIDS* 2003, 17 (supplément 3) : pp. 103-108.
40. Access to antiretroviral drugs and AIDS management in Senegal. *AIDS* 2003, 17 (suppl 3) : pp. 95-101
41. Wade AM, Ades AE. Age-related reference ranges: significance tests for models and confidence intervals for centiles. *Stat Med* 1994; 13 : 2359-67.
42. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003, sous presse.
43. Embree J, Bwayo J, Nagelkerke N, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children in Nairobi. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 : 397-403.
44. Mofenson LM, Harris DR, Moye J, et al. Alternatives to HIV-1 RNA concentration and CD4 count to predict mortality in HIV-1-infected children in resource-poor settings. *Lancet* 2003, sous presse.
45. European Collaborative Study. Gender and race do not alter early-life determinants of clinical disease progression in HIV-1 vertically infected children. *AIDS* 2003, sous presse.
46. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001; 345 : 1522-8.
47. De Martino M, Tovo P-A, Balducci M, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000; 284 : 190-7.
48. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001; 184 : 914-7.
49. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekaewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285 : 2083-93.
50. Lindsey JC, Hughes MD, McKinney RE, et al. Treatment mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline, and survival in HIV-infected children. *J Infect Dis* 2000; 182 : 1385-93.
51. Verweel G, van Rossum AMC, Hartwig NG, et al. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics* 2002; 109 (2) : URL : <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/2/e25>.
52. Saulsbury FT. Resolution of organ-specific complications of human immunodeficiency virus infection in children with use of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32 : 464-8
53. McCoig C, Castrejon MM, Castano E, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *J Pediatr* 2002; 141 : 36-44.
54. Stern JO, Love JT, Robinson PA, et al. Hepatic safety of nevirapine: Results of the Boehringer Ingelheim Viramune Hepatic Safety Project. 14ème Conférence internationale sur le SIDA. Barcelone, Espagne. 7 au 12 juillet 2002 (abrégé LBO15).
55. Imperiale SM, Stern JO, Love JT, et al. The VIRAMUNE (nevirapine) hepatic safety project: analysis of symptomatic hepatic events. 4ème Atelier international sur les événements indésirables et la lipodystrophie dans le VIH. San Diego, CA. 22 au 25 septembre 2002 (abrégé 87).
56. Stern JO, Robinson PA, Love JT, et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *JAIDS* 2003; 34 : pp. 21-33.
57. Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Viramune drug label. Révisé le 20 juin 2003.
58. Lyons F, Hopkins S, McGeary A et al. Nevirapine tolerability in HIV infected women in pregnancy – A word of caution. 2nde Conférence

- de l'IAS sur la pathogénèse et le traitement du VIH. Paris, France. 13 au 16 juillet 2003 (session « late breaker »).
59. Langlet P, Guillaume M-P, Devriendt J, et al. Fatal liver failure associated with nevirapine in a pregnant HIV patient: the first reported case. *Gastroenterol* 2000; 118 (supplément 2) : abrégé 6623 (101^{ème} Rencontre annuelle de l'Association gastroentérologique américaine, San Diego, 21 au 24 mai 2000).
60. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001; 184 : 914-7.
61. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285 : 2083-93.
62. Sullivan J. South African Intrapartum Nevirapine Trial: selection of resistance mutations. 14^{ème} Conférence Internationale sur le SIDA. Barcelone, Espagne, 7 au 12 juillet 2002 (abrégé LbPeB9024).
63. Cunningham C,K, Chaix ML, Rackacewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 316. *J Infect Dis* 2002; 186 : 181-8.
64. Chaowanachan T, Chotpitayasonndh T, Vanparap N, et al. Resistance mutations following a single-dose intrapartum administration of nevirapine to HIV-infected Thai women and their infants receiving short-course zidovudine. 10^{ème} Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes. Boston, MA, 10 au 14 février 2003 (abrégé 855).
65. Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo CM, et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *AIDS* 2003; 17 : 1570-1.
66. Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrison LH, Schechter M. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 34(4) : 543-6, 2002.
67. Giarardi E, Antonucci G, Vanacore P et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS*; 14 : 1985-91, 2000
68. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*; 359 : 2059-64, 2002
69. Harvard University. Consensus statement on antiretroviral treatment for AIDS in poor countries, Boston, Harvard University, 2001.
70. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 164(1) : 7-12, 2001.
71. Wagner KR, Bishai WR. Issues in the treatment of Mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *AIDS*. 15 Supplément 5 : pp. 203-12, 2001.
72. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*. 340(5) : 367-73, 1999
73. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, Fisher M, Taylor GP, Miller R, Taylor CB, de Ruiter A, Pozniak AL. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 16(1) : 75-83, 2002.
74. Lopez-Cortes L, Ruiz-Valderas R, Viciana P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 : 681-690.
75. Patel A, Patel K, Patel J, et al. To study the safety and antiretroviral efficacy of rifampicin and efavirenz in antiretroviral-naïve tuberculosis co-infected HIV-1 patients in India. 10^{ème} Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, Boston, MA. 2003 : abrégé 138.
76. Pedral-Samapio D, Alves C, Netto E, et al. Efficacy of efavirenz 600 mg dose in the ARV therapy regimen for HIV patients receiving rifampicin in the treatment of tuberculosis. 10^{ème} Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, Boston, MA. 2003: abrégé 784.
77. Dean G, Back D, de Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentration (correspondance). *AIDS* 1999; 13 : 2489-2490.
78. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Synr* 2001; 28 : 450-453.
79. Olivia J, Moreno S, Sanz J, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis (correspondance). *AIDS* 2003; 17 : 637-642.
80. Ribera E., Azuaje C., Montero F. Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampin-containing antituberculosis treatment. 14^{ème} Conférence internationale sur le SIDA. Barcelone, Espagne 2002. Abrégé ThPeB7280
81. la Porte C, Colbers E, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of two adjusted dose regimens of lopinavir/ritonavir in combination with rifampin in healthy volunteers. 42^{ème} Conférence Interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, San Diego, CA 2002 : abrégé #A-1823.
82. Narita M, Ashkin D, Hollander E, Pitchenik A. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 158 :157-161. 1998
83. Harries AD, Hargreaves NJ, Kemp J, Jindani A, Enarson DA, Maher D, Salaniponi FM. Deaths from tuberculosis in sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *Lancet*. 357 (9267) : 1519-23, 2001.
84. Kityo C. A randomised trial of monitoring practice and structured treatment interruptions in the management of antiretroviral therapy in adults with HIV infection in Africa: The DART trial. 13^{ème} Conférence Internationale sur le Sida et les Maladies sexuellement transmissibles en Afrique (CISMA). Nairobi, Kenya 2003, abrégé 1098933.
85. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*. 7 mars 2001; 285(9) : 1155-63.
86. Ibbotson T, Perry CM. Lamivudine/zidovudine/abacavir: triple combination tablet. *Drugs*. 2003; 63(11) : 1089-98; discussion 1099-1100.

Catalogación por la Biblioteca de la OMS

Organización Mundial de la Salud.

Expansion del tratamiento antirretroviral en entornos con recursos limitados: directrices para un enfoque de salud pública. -- rev. de 2003.

1. Agentes antirretrovirales - farmacología 2. Infecciones por VIH - quimioterapia 3. Resultado del tratamiento 4. Interacciones de drogas 5. Población expuesta 6. Pautas prácticas I. Título.

ISBN 92 4 359155 X (Clasificación LC/NLM: QV 268.5)

© Organización Mundial de la Salud 2004

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud pueden solicitarse a Comercialización y Difusión, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 2476; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS -ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales- deben dirigirse a la Oficina de Publicaciones, a la dirección precitada (fax: +41 22 791 4806; correo electrónico: permissions@who.int).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud no garantiza que la información contenida en la presente publicación sea completa y exacta. La Organización no podrá ser considerada responsable de ningún daño causado por la utilización de los datos.

Printed in

Para encargar, contactar con:
Organización mundial de la Salud
20, avenue Appia
CH-1211 Ginebra 27
Suiza
E-mail: hiv-aids@who.int
<http://www.who.int/hiv/en>

ISBN 92 4 359155 X



9 789243 591551