

Informe del Grupo DHHS

Guía para el Uso de los Agentes Antirretrovirales en Adultos y Adolescentes Infeccionados por el VIH – Mayo 1.999

Tablas

Proceden y han sido traducidas del documento

DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents In HIV-Infected Adults and Adolescents

- Tabla 1 Sistema de Recomendaciones. Fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia que apoya la recomendación
- Tabla 2 Indicaciones para la Prueba de ARN del VIH en plasma
- Tabla 3 Riesgos y Beneficios del Inicio Temprano del Tratamiento Antirretroviral en el Paciente Asintomático Infeccionado con el VIH
- Tabla 4 Riesgo de progresión a una enfermedad definitiva de SIDA pronosticada por el recuento inicial de células CD4 y la carga viral en un cohorte de hombres homosexuales
- Tabla 5 Indicaciones para el Inicio de Tratamiento Antirretroviral en el Paciente Crónicamente Infeccionado por el VIH
- Tabla 6 Agentes antirretrovirales recomendados para el tratamiento de la Infección por el VIH
- Tabla 7 Características de los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa análogos de los Nucleósidos (NRTI)
- Tabla 8 Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No análogos de los Nucleósidos (NNRTI)
- Tabla 9 Características de los Inhibidores de la Proteasa
- Tabla 10 Drogas que no deben usarse con antirretrovirales
- Tabla 11 Interacciones entre Antirretrovirales y Otros Medicamentos
- Tabla 12 Interacciones de los medicamentos: IP y NNRTI. Efectos sobre los niveles y dosis
- Tabla 13 Solapamiento de toxicidad de drogas empleadas en la infección VIH
- Tabla 14 Nuevas drogas disponibles a través de programas de investigación
- Tabla 15 Guía para el cambio de un régimen por sospecha del fallo de un medicamento
- Tabla 16 Regímenes Nuevos Sugeridos para Pacientes con Tratamiento Antirretroviral Ineficaz
- Tabla 18 Síndrome Retroviral Agudo: Signos, síntomas y frecuencia esperada
- Tabla 18 Datos preclínicos y clínicos relevantes del uso de antirretrovirales en el embarazo
- Tabla 19 Régimen de profilaxis de la transmisión perinatal con zidovudina

Tabla 1.

Sistema de Recomendaciones

Fuerza de la recomendación

- A: Fuerte, siempre debe ofrecerse
- B: Moderada, generalmente debe ofrecerse
- C: Opcional
- D: En general no debe ofrecerse
- E: Nunca debe ofrecerse

Calidad de evidencia que apoya la recomendación

- I: Al menos un ensayo randomizado con 'punto final' clínico
- II: Ensayos clínicos con 'punto final' de laboratorio
- III: Opinión de expertos

Tabla 2.

Indicaciones para la Prueba de ARN del VIH en plasma*

Indicación Clínica	Información	Uso
Síndrome consecuente con infección aguda del VIH	Diagnosticar cuando la prueba del anticuerpo frente al VIH es negativo o el resultado es indeterminado	Diagnóstico**
Evaluación inicial de infección del VIH recién diagnosticada	Carga vírica inicial "punto fijo" (basal)	Decidir comenzar o diferir terapia
Cada 3-4 meses (en pacientes sin tratamiento)	Cambios en carga vírica	Decidir comenzar terapia
2 - 8 semanas después del inicio de la terapia antirretroviral	Primera evaluación de la eficacia del medicamento	Decidir seguir o cambiar
3 -4 meses después de comienzo de terapia	Efecto máximo de la terapia	Decidir seguir o cambiar terapia
Cada 3-4 meses después de comienzo de terapia	Durabilidad del efecto antirretroviral	Decidir seguir o cambiar terapia
Eventualidad clínica o descenso en células CD4	Asociación con carga vírica estable o cambiante	Decidir si se inicia, sigue o cambia la terapia

* Las enfermedades agudas (por ejemplo, neumonía bacteriana, tuberculosis, HSV, NPC) y las inmunizaciones pueden causar aumentos del ARN del VIH en plasma durante 2-4 semanas; la prueba de carga vírica no debe hacerse durante este tiempo. Todos los resultados de ARN del VIH de plasma deben comprobarse con una segunda prueba antes de iniciar o al hacer cambios a la terapia. El ARN del VIH debe medirse en el mismo laboratorio, empleando la misma técnica

** Un diagnóstico de VIH positivo hecho con la prueba del ARN del VIH debe ser confirmado usando métodos estándares tales como el Western blot realizado 2-4 meses después del negativo o indeterminado inicial.

Tabla 3.

Riesgos y Beneficios del Inicio Temprano del Tratamiento Antirretroviral en el Paciente Asintomático Infectado con el VIH

Beneficios Potenciales

- Control de la replicación y mutación vírica, reducción de la carga vírica
- Prevención de la inmunodeficiencia progresiva; mantenimiento potencial o restitución de un sistema inmune normal
- Progresión retardada al SIDA y prolongación de la vida
- Riesgo reducido de selección de virus resistente
- Riesgo reducido de narcotoxicidad
- Posible reducción del riesgo de transmisión

Riesgos Potenciales

- Disminución de la calidad de vida causada por los efectos adversos de los medicamentos y la inconveniencia de los regímenes actuales de supresión máxima.
- Desarrollo precoz de resistencia a los antirretrovirales
- Transmisión de virus resistentes a los antirretrovirales
- Limitación en alternativas futuras de agentes antiretrovirales debido a resistencia al medicamento.
- Desconocimiento de la toxicidad a largo plazo de ciertos medicamentos
- Desconocimiento de la duración de la eficacia de los agentes antirretrovirales actuales

Tabla 4.

Riesgo de progresión a una enfermedad definitoria de SIDA pronosticada por el recuento inicial de células CD4 y la carga viral en un cohorte de hombres homosexuales¹

CD4 <350		% SIDA (Complicación definitoria de SIDA) ³			
Carga viral en plasma (copias/ml)²		Nº de pacientes en estudio	3 años	6 años	9 años
bDNA	RT-PCR				
<500	<1,500	- ⁴	-	-	-
501–3.000	1.501–7.000	30	0	18,8	30,6
3.001–10.000	7.001–20.000	51	8,0	42,2	65,6
10.001–30.000	20.001–55.000	73	40,1	72,9	86,2
>30.000	>55.000	174	72,9	92,7	95,6
CD4 351-500		% SIDA (Complicación definitoria de SIDA)			
Carga viral en plasma (copias/ml)		Nº de pacientes en estudio	3 años	6 años	9 años
bDNA	RT-PCR				
<500	<1,500	- ⁴	-	-	-
501–3.000	1.501–7.000	47	4,4	22,1	46,9
3.001–10.000	7.001–20.000	105	5,9	39,8	60,7
10.001–30.000	20.001–55.000	121	15,1	57,2	78,2
>30.000	>55.000	121	47,9	77,7	94,4
CD4 >500		% SIDA (Complicación definitoria de SIDA)			
Carga viral en plasma (copias/ml)		Nº de pacientes en estudio	3 años	6 años	9 años
bDNA	RT-PCR				
<500	<1,500	110	1,0	5,0	10,7
501–3.000	1.501–7.000	180	2,3	14,9	33,2
3.001–10.000	7.001–20.000	237	7,2	25,9	50,3
10.001–30.000	20.001–55.000	202	14,6	47,7	70,6
>30.000	>55.000	141	32,6	66,8	76,3

1 Datos del Estudio Multicentro de la cohorte con SIDA (MACS), referencia 14.

2 Los números del MACS reflejan los niveles de RNA de VIH en plasma obtenidos por el test bDNA. Los valores RT-PCR son consistentemente 2–2.5 veces mayores que los valores bDNA

3 En este estudio se usó la definición del SIDA del CDC del 1987 y no se incluyeron individuos asintomáticos con recuento de células T CD4+ <200/mm³

4 Existen muy pocos casos en esta categoría para poder estimar el riesgo de SIDA.

Tabla 5.

Indicaciones para el Inicio de Tratamiento Antirretroviral en el Paciente Crónicamente Infechado por el VIH

Categoría Clínica	Recuento de Células CD4 y ARN del VIH	Recomendación
Sintomático (SIDA, muguet, fiebre no explicada)	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	Células CD4+ <500/mm ³ o ARN VIH >10.000 (bDNA) o >20.000 (RT-RCP)	Debe ofrecerse tratamiento. La recomendación se basa en el pronóstico de supervivencia libre de la enfermedad según se muestra en la Tabla 4 y el deseo del paciente de seguir tratamiento. ¹
Asintomático	Células CD4 >500/mm ³ y ARN VIH <10.000 (bDNA) o <20.000 (RT-RCP)	Muchos expertos retrasarían el tratamiento y observarían; sin embargo, algunos expertos darían tratamiento

1 Algunos expertos pondrían bajo observación a todo paciente con recuento de células CD4 entre 350-500/mm³ y niveles de ARN del VIH <10,000 (bDNA o <20,000 (RT-RCP).

Tabla 6.

Agentes antirretrovirales recomendados para el tratamiento de la Infección por el VIH

Regímenes Preferidos	
Existe una evidencia fuerte del beneficio clínico y/o de la supresión mantenida de la carga viral en plasma. (2,44,45). Una droga de cada columna. Las drogas están organizadas al azar, sin orden de prioridad:	
Columna A	Columna B
Indinavir (AI) Nelfinavir (AII) Ritonavir (AI) Saquinavir - CGB * (AII) Ritonavir + Saquinavir (cápsula de gel blando o duro) [†] (BII) Efavirenz (AII)	ZDV + ddl (AI) d4T + ddl (AII) ZDV + ddC (AI) ZDV + 3TC [§] (AI) d4T + 3TC [§] (AII) ddl + 3TC (BII)
Regímenes Alternativos	Menos probabilidad de mantener la supresión viral, o datos inadecuados (46,47) Nevirapina o delavirdina + 2 NRTI (columna B) ^{***} (BII) Abacavir + ZDV + 3TC [#] (BII)
Generalmente no se recomiendan	Se ha demostrado beneficio clínico pero la supresión del virus al inicio de la terapia no se mantiene en la mayoría de los pacientes (48-51) 2 NRTI s (columna B)(CI) Saquinavir (cápsula de gel duro) [¶] + 2 NRTI (columna B) (CI)
No se recomiendan	Hay evidencia en contra de su uso, virológicamente indeseable, o toxicidad sobrepuesta Todas las monoterapias ^{**} (DI) d4T + ZDV (DI) ddC + ddl (DII) †† ddC + d4T (DII) †† ddC + 3TC (DII)

* Los datos virológicos y la experiencia clínica con saquinavir (cápsula blanda) son limitados comparado con otros inhibidores de la proteasa.

† El uso de ritonavir 400 mg 2 vd. con la formulación gel suave de saquinavir (Fortovase) 400 mg 2vd. proporciona resultados similares en áreas bajo la curva (AUC) de droga y actividad antirretroviral como cuando se usa la combinación de 400 mg 2vd. de Invirase con ritonavir. Sin embargo, esta combinación con Fortovase no se estudiado extensivamente y la toxicidad gastrointestinal puede ser mayor

*** La combinación de cualquiera de los 3 NNRTI disponibles + 2 NRTI puede suprimir la viremia a niveles indetectables en la mayoría de los pacientes que permanecen más de 28 semanas con el tratamiento. Un régimen que contiene efavirenz se ha mostrado favorablemente comparado con uno que contiene IP en relación a la supresión de la viremia durante 36 semanas; no se han realizado estudios comparativos con delavirdina o nevirapina. El uso de efavirenz, nevirapina o delavirdina pueden ocasionar resistencias que condicionan la eficacia de las otras drogas de sus clase.

§ La resistencia de alto nivel a 3TC se desarrolla en 2–4 semanas en regímenes parcialmentesupresores; el uso óptimo está en combinaciones de tres drogas antirretrovirales de las que reducen la carga viral < 500 copias/mL.

¶ El uso de saquinavir-HGC (Invirase) generalmente no se recomienda, exceptuando en combinación con ritonavir.

** Para prevenir la transmisión perinatal en mujeres embarazadas y con carga viral y CD4 altas, se puede considerar la monoterapia con ZDV, como profilaxis, tal como se discutió en el " Tratamiento de la mujer embarazada con terapia antirretroviral."

†† Esta combinación de NRTI no se recomienda en base a la falta de datos clínicos que usan la combinación y/o el solapamiento de toxicidades.

La respuesta virológica e inmunológica obtenidas a las 48 semanas con abacavir+ZDV+3TC son similares a las obtenidas con indinavir+ZDV+3TC. Es incierta la duración de supresión de la carga viral con un régimen que incluye antirretrovirales de una sola clase (NRTI); además abacavir se ha asociado con un síndrome de hipersensibilidad que potencialmente puede amenazar la vida. Por estas razones se prefiere un régimen que contenga IP o efavirenz hasta que existan datos a más largo plazo de los regímenes con abacavir que incluyan 3 NRTI.

Tabla 7.

Características de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NRTI)

Nombre genérico	Zidovudina (AZT, ZDV)	Didanosina (ddl)	Zalcitabina (ddC)	Estavudina (d4T)	Lamivudina (3TC)	Abacavir ABC
Nombre comercial	Retrovir	Videx	HIVID	Zerit	Epivir	Ziagen
Presentación	100 mg cápsula 300 mg tableta 10 mg/ml sol IV 10 mg/ml sol oral	25, 50, 100, 150 mg tabletas 167, 250 mg polvo	0,375, 0,750 mg tabletas	15, 20, 30, 40 mg cápsulas	150 mg tabletas 10 mg/ml sol oral	300 mg tabletas 20 mg/ml sol oral
Dosis recomendada	200 mg 3vd. o 300 mg 2vd. o con 3TC como Combivir ,1 2vd.	Tabletas >60kg: 200 mg 2vd. <60 kg: 125 mg 2vd.	0.75 mg 3vd.	>60 kg: 40 mg 2vd. <60 kg: 30 mg 2vd.	150 mg 2vd <50 kg: 2 mg/ kg 2vd. o con ZDV como Combivir , 1 2vd.	300 mg 2vd
Efecto de los alimentos	Tomar sin tener en cuenta las comidas	Niveles ↓ 55% Tomar ½ h antes o 1 h después de las comidas	Tomar sin tener en cuenta las comidas	Tomar sin tener en cuenta las comidas	Tomar sin tener en cuenta las comidas	Tomar sin tener en cuenta las comidas Alcohol ↑ niveles ABC 41%; no efecto sobre los del alcohol
Biodisponibilidad oral	60%	Tableta: 40% Polvo: 30%	85%	86%	86%	83%
Vida media en suero	1.1 h	1.6 h	1.2 h	1.0 h	3– 6 h	1,5 h
Vida media intracelular	3 h	25–40 h	3 h	3.5 h	12 h	3,3 h
Eliminación	Metabolizado a un glucurónido de AZT (GAZT) Excreción Renal del GAZT	Excreción renal 50%	Excreción renal 70%	Excreción renal 50%	Excreción Renal inalterada	Metabolizado por alcohol dehidrogenasa y glucoronil transferasa Excreción renal de metabolitos 82%
Efectos adversos	Supresión de la Médula Osea Anemia y/o Neutropenia Quejas Subjetivas: Intolerancia GI, dolor de cabeza, insomnio, astenia	Pancreatitis Neuropatía periférica náuseas diarrea	Neuropatía Periférica Estomatitis	Neuropatía periférica	(Toxicidad Mínima)	Reacción de hipersensibilidad (puede ser fatal); fibre, rash, vómitos, fatiga y cansancio y disminución del apetito*
	La acidosis láctica con estosis hepática es una toxicidad rara pero que puede amenazar la vida con el uso de cualquier NRTI					

* Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad (que puede incluir fiebre, salpullido, fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, y dolor abdominal) deben suspender la toma de abacavir tan pronto como se sospeche la reacción de hipersensibilidad. Abacavir no se puede volver a tomar porque síntomas más graves como hipotensión severa y muerte pueden acontecer en pocas horas. Deben informarse casos de síndrome de hipersensibilidad al abacavir al Abacavir Hypersensitivity Registro 1-800-270-0425.

Tabla 8.

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No análogos de los Nucleósidos (NNRTI)

Nombre genérico	Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
Nombre comercial	Viramune	Rescriptor	Sustiva
Presentación	Tabletas de 200 mg	Tabletas de 100 mg	Tabletas de 50, 100 y 200 mg
Dosis recomendada	200 mg po qd x 14 días, luego 200 mg po bid	400 mg po tid (Cuatro tabletas de 100 mg en > 3 oz de agua para producir pasta aguada) Separar dosis de toma de ddl o antiácidos al menos 1 h	600 mg po qHS
Efecto de los alimentos	Tomar sin tener en cuenta las comidas	Tomar sin tener en cuenta las comidas	Si se toma después de una comida rica en grasas ↑ niveles 50%;
Biodisponibilidad oral	> 90%	85%	No se dispone de datos
Vida media en suero	25 - 30 horas	5.8 horas	40-55 horas
Eliminación	Metabolizado por el citocromo p450 (inductor 3A); 80% excretado en la orina (metabolitos glucuronidados, < 5% inalterado), 10% en heces	Metabolizado por el citocromo p450 (inhibidor 3A); 51% excretado en la orina (< 5% inalterado), 44% en heces	Metabolizado por el citocromo p450 (inductor/inhibidor mixto 3A); 14-34% excretado en la orina (metabolitos glucuronidados, < 1% inalterado), 16-61% en heces
Interacciones de los Medicamentos	Se referencian en la Tabla 11		
Efectos secundarios	Erupción ¹ , hepatitis y aumento en los niveles de las transaminasas	Erupción ¹ , aumento en los niveles de las transaminasas y dolor de cabeza	Erupción o rash ¹ Síntomas del sistema nervioso central ² Aumento de los niveles de transaminasas Prueba cannabinoide + falsa Teratogénico en monos ³
<p>¹ En ensayos clínicos se ha discontinuado la toma de NNRTI a causa de un salpullido severo que se presentó en el 7% de los pacientes que toman nevirapina, en un 4,3% de los pacientes que toman delavirdina y en un 1,7% de los que toman efavirenz; se han informado casos raros de síndrome de Stevens-Johnson con los 3 NNRTI.</p> <p>² Pueden incluir vértigo, somnolencia, insomnio, sueños anormales, confusión, pensamiento anormal, concentración dañada, amnesia, agitación, despersonalización, alucinaciones, y euforia. La frecuencia global de cualquiera de estos síntomas asociada con uso de efavirenz era del 52% comparados con el 26% de los controles; en 2,6% de los pacientes se tuvo que interrumpir el tratamiento debido a estos síntomas.</p> <p>³ No hay datos disponibles con respecto a la teratogenicidad de otros NNRTI en primates no humanos.</p>			

Tabla 9.

Características de los Inhibidores de la Proteasa

Nombre Genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	
Nombre comercial	Crixivan	Norvir	Invirase	Fortovase	Viracept
Presentación	Cápsulas de 200,400 mg	Cápsulas 100 mg* Solución oral 600mg/7.5ml	Cápsulas de 200 mg	Cápsulas de 200 mg	Tabletas de 250 mg Polvo oral de 50mg/g
Dosis Recomendaciones	800 mg q8h Separar dosis 1 h de ddl	600 mg q12h* Separar dosis 2 h de ddl	400 mg 2vd con ritonavir; no se recomienda tomar de otra manera	1,200 mg 3vd	750 mg 3vd.
Efecto de los alimentos	Niveles ↓ 77% Tomar 1 h antes o 2 h después de las comidas; puede tomarse con leche sin grasa o comida baja en grasa	Niveles ↑ 15% Tomar si es posible con alimentos, puede mejorar la tolerancia	Sin efectos tomado con ritonavir	Niveles aumentan 6 veces Tomar con comida abundante	Niveles aumentan 2-3 veces Tomar con alimentos
Biodisponibilidad Oral	65%	No determinada	Cápsula gel-dura 4%, errática	Cápsula gel-blanda No determinada	20%– 80%
Vida media plasmática	1.5– 2 hrs.	. 3– 5 hrs.	1– 2 hrs.	1– 2 hrs	3.5– 5 hrs.
Ruta metabólica	Citocromo P450 Inhibidor 3A4 (menos que ritonavir)	Citocromo P450 3A4 > 2D6 Inhibidor 3A4 potente	Citocromo P450 Inhibidor 3A4 (menos que ritonavir)	Citocromo P450 Inhibidor 3A4 (menos que ritonavir)	Citocromo P450 Inhibidor 3A4 (menos que ritonavir)
Almacenamiento	Temperatura ambiente	Refrigerar cápsulas*; la solución oral no debe refrigerarse	Temperatura ambiente	Refrigerar o Temperatura ambiente (hasta 3 meses)	Temperatura ambiente
Interacciones de los Medicamentos	Se referencian en la Tabla 11				
Efectos secundarios	Nefrolitiasis Intolerancia GI, Náuseas. Lab: Aumento de la bilirubinemia indirecta (inconsistente). Miscelánea: Dolor de cabeza, astenia, visión borrosa, mareos, erupción, sabor metálico, trombocitopenia	Intolerancia GI, náuseas, vómitos, diarrea. Parestesias Astenia Distorsión del sentido del gusto Lab: Aumento de triglicéridos > 200%, elevación de transaminasas, CPK elevado y ácido úrico	Intolerancia GI, náuseas y diarrea. Dolor de cabeza. Elevación de transaminasas.	Intolerancia GI, náuseas, diarrea, dolor abdominal y dispepsia. Dolor de cabeza. Elevación de transaminasas.	Diarrea
	Hiperglucemia ¶ Redistribución de la grasa y anomalías de los lípidos ⁺⁺⁺ Posible aumento de los episodios de sangrado en pacientes hemofílicos				

* Actualmente no existe disponibilidad de las cápsulas de ritonavir. Escalonamiento de dosis para Ritonavir: Día 1–2: 300 mg 2 vd; día 3–5: 400 mg 2vd; día 6–13: 500 mg 2vd; a partir del día 14: 600 mg 2vd

Régimen de tratamiento de combinación con Saquinavir (400 mg po 2vd) más Ritonavir (400 mg po 2vd)

¶ Casos de empeoramiento de la glucemia en pacientes con diabetes preexistente controlada, se han informado casos de diabetes de novo, incluso cetoacidosis diabética con el uso de todos los inhibidores de la proteasa (52–54).

** Se ha reconocido redistribución de la grasa corporal y anomalías de los lípidos cada vez más con el uso de inhibidores de la proteasa. La interrupción de los IP puede ser necesaria para la regresión de la redistribución grasa. Deben evaluarse los pacientes con hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia para los riesgos de eventos cardiovasculares y pancreatitis. Posibles intervenciones incluyen modificación dietética, agentes hipolipemiantes o interrupción de los IP.

Tabla 10.

Drogas que no deben usarse con antirretrovirales

Medicamentos	Indinavir	Ritonavir *	Saquinavir (Invirase o Fortovase)	Nelfinavir
Analgésicos	(ninguno)	Meperidina Ppiroxicam Propoxifenol	(ninguno)	(ninguno)
Cardiacos	(ninguno)	Amiodarona Encainida Flecainida Propafenona Quinidina	(ninguno)	(ninguno)
Agentes hipolipemiantes	Simvastatin Lovastatin	Simvastatin Lovastatin	Simvastatin Lovastatin	Simvastatin Lovastatin
Antimicobacterianos	Rifampicina	(ninguno)	Rifampicina Rifabutina	Rifampicina
Bloqueador del canal Ca ⁺⁺	(ninguno)	Bepridil	(ninguno)	(ninguno)
Antihistamínicos	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina
GI	Cisapride	Cisapride	Cisapride	Cisapride
Antidepresivos	(ninguno)	Bupropion	(ninguno)	(ninguno)
Neurolépticos	(ninguno)	Clozapina Pimozide	(ninguno)	(ninguno)
Psicotrópicos	Midazolam, triazolam	clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem	Midazolam triazolam)	Midazolam triazolam
Alcaloide de la ergotamina (vasoconstrictor)	Dihidroergotamina ergotamina§ (D.H.E. 45) (diversos)	Dihidroergotamina ergotamina§ (D.H.E. 45) (diversos)	Dihidroergotamina ergotamina§ (D.H.E. 45) (diversos)	Dihidroergotamina ergotamina§ (D.H.E. 45) (diversos)

Tabla 10. (Cont.)

Drogas que no deben usarse con antirretrovirales

Medicamentos	Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
Analgésicos	(ninguno)	(ninguno)	(ninguno)
Cardiacos	(ninguno)	(ninguno)	(ninguno)
Agentes hipolipemiantes	(ninguno)	Simvastatin Lovastatin	(ninguno)
Antimicobacterianos	(ninguno)	Rifampicina Rifabutina	(ninguno)
Bloqueador del canal Ca ⁺⁺	(ninguno)	(ninguno)	(ninguno)
Antihistamínicos	(ninguno)	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina
GI	(ninguno)	Cisaprida Bloqueantes H-2 Inhibidores bomba protón	(ninguno)
Antidepresivos	(ninguno)	(ninguno)	(ninguno)
Neurolépticos	(ninguno)	(ninguno)	(ninguno)
Psicotrópicos	(ninguno)	Midazolam, triazolam	Midazolam triazolam)
Alcaloide de la ergotamina (vasoconstrictor)	(ninguno)	Dihidroergotamina ergotamina§ (D.H.E. 45) (diversos)	Dihidroergotamina ergotamina§ (D.H.E. 45) (diversos)
<p>La contraindicación de ciertas drogas están basadas en consideraciones teóricas. Por lo tanto, las drogas con un índice terapéutico bajo pero que se sospecha tienen una contribución metabólica mayor del citocromo P450 3A, CYP2D6, u otras vías desconocidas se incluyen en esta tabla. Las interacciones pueden o no ocurrir. § Es posible que este efecto se deba a la clase del medicamento</p> <p>Alternativas sugeridas: Simvastatin, Lovastatin: Atorvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Cerivastatin (usados con precaución) Rifabutina: claritromicina, azitromicina (profilaxis MAI); claritromicina, etambutol (tratamiento MAI) Astemizol, Terfenadina: Loratidina Midazolam, triazolam: Temazepam, Lorazepam</p>			

Tabla 11.

Interacciones entre los Antirretrovirales y Otros Medicamentos

Inhibidores de la Proteasa (IP)

Interacciones con medicamentos que requieren modificación de la dosis o utilizar con cautela

	Indinavir (IDV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir * (SQV)	Nelfinavir (NFV)
Antifúngicos Ketoconazol	Niveles IDV ↑ 68% Dosis de IDV 600 mg 3vd	Niveles keto ↑ x3 Reducir dosis de ketoconazol	Niveles SQV ↑ x3 Ningún cambio de la dosis	Ningún cambio de dosis
Antimicobacteriales Rifampicina	Niveles IDV ↓ 89% Contraindicado	Niveles RTV ↓ 35% Dosis: Sin datos Posible aumento de la toxicidad hepática	Niveles SQV ↓ 84% Contraindicado	Niveles NFV ↓ 82% Contraindicado
Rifabutina	Niveles IDV ↓ 32% Rifabutina ↑ x2 Dosis: ↓ rifabutina 150 mg qd, IDV 1000 mg 3vd	Rifabutina ↑ x4 Dosis: ↓ rifabutina a: 150 mg qod,	Niveles SQV ↓ 40% No se recomienda	Niveles NFV ↓ 32% Rifabutina ↑ x2 Dosis: ↓ rifabutina 150 mg qd, ↑ NFV 1000 mg 3vd
Claritromicina	Niveles clarit ↑ 53% Ningún cambio de dosis	Niveles clarit ↑ 77% Ajuste dosis en insuficiencia renal	Niveles clarit ↑ 45% SQV ↑ 177% Ningún cambio de dosis	No hay datos
Anticonceptivos orales	Niveles: Noretindrona ↑ 26% Etinilestradiol ↑ 24% No cambio de dosis	Niveles de etinilestradiol ↓ 40%; Usar métodos de contracepción alternativos o adicionales	No hay datos	Niveles: Noretindrona ↑ 18% Etinilestradiol ↑ 47%; Usar métodos de contracepción alternativos o adicionales
Agentes hipolipemiantes Simvastatina Lovastatina	Niveles: Potencial aumento grande en niveles de estatina. Evitar uso concomitante	Niveles: Potencial aumento grande en niveles de estatina. Evitar uso concomitante	Niveles: Potencial aumento grande en niveles de estatina. Evitar uso concomitante	Niveles: Potencial aumento grande en niveles de estatina. Evitar uso concomitante
Anticonvulsionantes Fenobarbitol Fenitoina Carbamacepina	Desconocido. Puede disminuir los niveles de IDV sustancialmente. Monitorizar niveles anticonvulsionates	Desconocido. Utilizar con cautela. Monitorizar niveles anticonvulsionates	Desconocido. Puede disminuir los niveles de SQV sustancialmente. Monitorizar niveles anticonvulsionates	Desconocido. Puede disminuir los niveles de NFV sustancialmente. Monitorizar niveles anticonvulsionates
Metadona	No hay datos	Metadona	No hay datos	No hay datos
Miscelánea	El zumo de pomelo reduce los niveles de indinavir en un 26%	↑ niveles de desipramina 145%: reducir dosis ↓ niveles de teofilina 47%: monitorizar teofilina Más interacciones posibles **	El jugo de pomelo aumenta los niveles de SQV Dexametasona reduce los niveles de SQV	

* Se han completado diferentes estudios de interacciones de drogas con saquinavir tanto como Invirase o como Fortovase . Los resultados de Invirase pueden no ser aplicables a Fortovase

** Medicamentos cuyos niveles pueden aumentar si se coadministran con ritonavir: analgésicos (meperidina, propoxyfeno, tramadol), antiarrítmicos (disopiramida, flecainida, mexiliteno, propafenona), anticonvulsivos (carbamazepina, clonazepam, etosuximida), antidepresivos (bupropion, nefazodona, SSRIs, tricíclicos), antieméticos (dronabinol), antiparasitarios (quinina), β -bloqueadores (metoprolol, timolol), bloqueadores canales calcio (diltiazem, nifedipine, verapamil), hipolipemiantes/HMG CoA reductasa inhibidores (atorvastatin, lovastatin, simvastatin), inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus), neurolepticos (perfenazina, risperidona, tioridazine), sedantes/hipnóticos (zolpidem), esteroides (dexametasona, prednisona), estimulantes (metamfetamina).

Medicamentos cuyos niveles pueden descender si se coadministran con ritonavir: anticoagulantes (warfarina), anticonvulsivos (fenitoina, divaproex, lamotrigina), antiparasitarios (atovaquona).

Tabla 11. (Cont.)

Interacciones entre los Antirretrovirales y Otros Medicamentos

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (NNRTI)

Interacciones con medicamentos que requieren modificación de la dosis o utilizar con cautela

	Nevirapina (NVP)	Delavirdina (DVL)	Efavirenz (EFV)
Antifúngicos			
Ketoconazol	Niveles NVP ↑ 15-30% Keto ↓ 63% No se recomienda	No estudiado	No estudiado
Antimicobacteriales			
Rifampicina	Niveles NVP ↓ 37% No se recomienda	Niveles DLV ↓ 96% Contraindicado	Niveles EFV ↓ 25% Ningún cambio de dosis
Rifabutina	Niveles NVP ↓ 16% Dosis: Sin datos para rifabutina	Niveles DLV ↓ 80% Rifabutina ↑ 100% No se recomienda	Niveles EFV sin cambios Rifabutina ↓ 35% Dosis: ↑ rifabutina a 450 mg qd
Claritromicina	Niveles NVP ↑ 26% clarit ↓ 30% Ningún cambio de dosis	Niveles clarit ↑ 100%, DLV ↑ 44% Ajuste dosis en insuficiencia renal	Niveles clarit ↓ 39% Se recomienda una alternativa
Anticonceptivos orales	No hay datos	No hay datos	Niveles: Etinilestradiol ↑ 37% Sin datos para otros componentes Usar métodos de contracepción alternativos o adicionales
Agentes hipolipemiantes			
Simvastatina Lovastatina	No hay datos	Niveles: Potencial aumento grande en niveles de estatina. Evitar uso concomitante	No hay datos
Anticonvulsiantes			
Fenobarbitol Fenitoina Carbamacepina	Desconocido. Utilizar con cautela. Monitorizar niveles anticonvulsiantes	Desconocido Puede disminuir los niveles de DLV. Monitorizar niveles anticonvulsiantes	Desconocido. Utilizar con cautela. Monitorizar niveles anticonvulsiantes
Metadona	Niveles NVP sin cambios. Metadona ↓ significativo	No hay datos	No hay datos
Miscelánea	-	Puede aumentar los niveles de Dapsona, warfarina y quinidina	Monitorizar el uso concomitante de warfarina

Tabla 11. (Cont.)

Interacciones entre los Antirretrovirales y Otros Medicamentos

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NRTI)

Interacciones con medicamentos que requieren modificación de la dosis o utilizar con cautela

	Zidovudina (ZDV)	Estavudina (d4T)	Didanosina (ddl)
Metadona	-	Niveles d4T ↓ 27%, metadona sin cambios. No ajuste de dosis	Niveles dl ↓ 41%, metadona sin cambios. Considerar ↑ dosis ddl
Miscelánea	Ribavirina inhibe la fosforilación de ZDV; esta combinación se debe evitar si es posible.	-	-

Tabla 12.

Interacciones de los medicamentos: IP y NNRTI. Efectos sobre los niveles (ABC) y dosis

Droga afectada	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Nelfinavir (NFV)
Indinavir (IDV)	Niveles: IDV ↑ 2–5x Dosis: Datos limitados para IDV 400 mg 2vd + RTV 400 mg 2vd, o IDV 600 mg 2vd + RTV 200 mg 2vd, o IDV 800 mg 2vd + RTV 100 mg 2vd	Niveles: IDV sin efecto. SQV ↑ 4– 7x §. Dosis :Datos insuficientes	Niveles: IDV ↑ 50%; NFV ↑ 80% Dosis : Datos limitados para IDV 400 mg 2vd + NFV 1250 mg 2vd
Ritonavir (RTV)	—	Niveles: RTV sin efecto; SQV ↑ 20x †§ Dosis Invirase o Fortovase 400 mg 2vd + RTV: 400 mg 2vd	Niveles: RTV sin efecto; NFV ↑ 1.5x Dosis : Datos limitados para RTV 400 mg 2vd + NFV 500 -750 mg 2vd
Saquinavir (SQV)	—	—	Niveles SQV ↑ 3– 5x; NFV↑ 20% § Dosis: estándar NFV Fortovase 800 mg 2vd
Droga afectada	Nevirapina (NVP)	Delavirdina (DLV)	Efavirenz (EFV)
Indinavir (IDV)	Niveles: IDV ↓ 28%. NVP no afectada Dosis: estándar	Niveles: IDV ↑ 40%. Dosis: IDV 600 mg q8h	Niveles: IDV ↓ 31%. Dosis IDV 1000 mg c8h
Ritonavir (RTV)	Niveles: RTV ↓ 11% NVP no afectada Dosis: estándar	Niveles: RTV ↑ 70% Dosis : Sin datos	Niveles: RTV ↑ 18% EFV ↑ 21% Dosis RTV 600 mg 2vd (500mg si intolerancia)
Saquinavir (SQV)	Niveles SQV ↓ 25% NVP no afectada Dosis : Sin datos	Niveles SQV ↑ 5x † DLV no afectada Dosis: Fortovase 800 mg 3vd, DLV dosis estándar Monitorizar niveles de transaminasas	Niveles SQV ↓ 62% EFV ↓ 12% Administración conjunta no recomendada
Nelfinavir (NFV)	Niveles : NFV ↑ 10% NVP no afectada Dosis: estándar	Niveles NFV ↑ 2x; DLV ↓ 50% Dosis: Sin datos. Monitorizar complicaciones neutropénicas	Niveles : NFV ↑ 20% Dosis: estándar
Nevirapina (NVP)	—	Sin Datos	Sin Datos
Delavirdina (DLV)	—	—	Sin Datos

Tabla 13.

Solapamiento de toxicidad de drogas empleadas en la infección VIH

Supresión médula ósea	Neuropatía periférica	Pancreatitis	Toxicidad renal	Toxicidad hepática	Rash	Diarrea	Efectos oculares
Cidofovir Cotrimoxazol Quimioterapia citotóxica Dapsona Flucitosina Ganciclovir Hidroxiurea Interferon Primaquina Pirimetamina Ribavirina Sulfadiacina Trimetrexate Zidovudina	Didanosina Isoniacida Estavudina Zalcitabina	Cotrimoxazol Didanosina Lamivudina en niños Pentamidina Ritonavir	Adefovir Aminoglucósidos Anfotericina B Cidofovir Foscarnet Indinavir Pentamidina Ritonavir	Delavirdina Efavirenz Fluconazol Isoniacida Itraconazol Ketoconazol Nevirapina NRTI IP Rifabutina Ripampina	Abacavir Cotrimoxazol Dapsona NNRTI PI	Didanosina Clindamicina Nelfinavir Ritonavir	Didanosina Ethambutol Rifabutina Cidofovir

Tabla 14.

Nuevas drogas disponibles a través de programas de investigación

Antirretroviral	Adefovir (Preveon)
Origen	Gilead 800-GILEAD-5
Clase	NRTI
Dosis usual	60 mg po qd or 120 mg po qd + L-carnitine 500 mg po qd
Efectos adversos principales	Disfunción renal tubular proximal, nauseas, elevación LFT
Comentarios	Actividad frente a VHB, VEB, VHS
Criterios de enrolamiento	Fallo o intolerancia del tratamiento actua, ausencia de disfunción renal clínica y no usar medicacamentos nefrotóxicos concomitantes.

Tabla 15.

Guía para el cambio de un régimen por sospecha del fallo de un medicamento

- Los criterios para cambiar el tratamiento incluyen la reducción subóptima en la viremia en plasma después del inicio del tratamiento, la reaparición de la viremia después de supresión a niveles indetectables, los aumentos significativos en la viremia desde el punto más bajo de la supresión y el descenso del recuento de células T CD4+. En el texto se hace una extensa discusión de estos criterios.
- Cuando la decisión de cambiar el tratamiento está basada en la medida de carga vírica, es preferible que ésta se confirme con una segunda prueba.
- Se debe distinguir entre la necesidad de cambiar un régimen debido a la intolerancia a las drogas o la inhabilidad de cumplir el régimen y el fracaso de lograr la meta de una supresión vírica sostenida; en el caso de intolerancia a agentes individuales éstos pueden cambiarse, o reducir sus dosis.
- Por lo general, no se debe cambiar o añadir un sólo medicamento a un régimen ineficaz; es importante usar por lo menos dos medicamentos nuevos y preferentemente el uso de un régimen enteramente nuevo con al menos tres medicamentos nuevos .
- Muchos pacientes tienen opciones limitadas para regímenes nuevos que tengan la potencia deseada, en algunos de estos casos, es razonable continuar el régimen previo si fue lograda una supresión vírica parcial.
- En algunos casos, los regímenes que han sido identificados como subóptimos para iniciar el tratamiento, son racionales debido a las limitaciones impuestas por la toxicidad, intolerancia o falta de seguimiento del mismo. Esto se aplica especialmente en las etapas finales de la enfermedad. Para los pacientes que no tienen alternativa y que tiene un fallo virológico con carga viral igual a antes del tratamiento y con un descenso en el número de células T CD4+, se debe considerar no seguir con el tratamiento.
- La experiencia con los regímenes que usan combinaciones de dos inhibidores de la proteasa o combinaciones de inhibidores de la proteasa con nevirapina o delavirdina, es limitada; para los pacientes con opciones limitadas debido a intolerancia o resistencia, estos regímenes proporcionan una opción alternativa de tratamiento.
- Hay información limitada sobre el beneficio de recomenzar un medicamento que ha sido recibido previamente. La experiencia con zidovudina es que las cepas resistentes del virus son frecuentemente reemplazados con tipos sensibles a la zidovudina cuando se detiene el tratamiento, pero la resistencia se repite rápidamente cuando la zidovudina se reanuda. Mientras que hay evidencia preliminar que indica que esto también ocurre con indinavir, no se sabe si pueden ocurrir problemas similares con otros análogos de los nucleósidos, inhibidores de la proteasa o NNRTI. Sin embargo, desde el punto de vista conservador, se asume que ocurrirá lo mismo.
- Los cambios por fallo del medicamento de ritonavir a indinavir, o viceversa, se deben evitar, ya que es probable la resistencia cruzada de alto nivel.
- Así mismo por las mismas razones los cambios entre nevirapina, delavirdina, y efavirenz, y viceversa, se deben evitar.
- Para cambiar los agentes antirretrovirales y seleccionar un nuevo régimen, el clínico debe tener suficiente experiencia en el cuidado de personas que viven con el VIH. Se recomienda firmemente que aquellos médicos que tienen menos experiencia obtengan asistencia ya sea consultando o remitiendo a los pacientes a clínicos con mas experiencia en el cuidado de estos pacientes.

Tabla 16.

Posibles regímenes sugeridos para Pacientes con Tratamiento Antirretroviral Ineficaz: Un trabajo en desarrollo

Régimen previo	Régimen nuevo (sin orden de prioridad)
2 NRTI + Nelfinavir (NFV) Ritonavir (RTV) Indinavir (IDV) Saquinavir (SQV)	2 NRTI nuevos + RTV; o IDV; o SQV + RTV; o NNRTI †+ RTV; o NNRTI + IDV § SQV + RTV § ; NFV + NNRTI; o NFV + SQV SQV + RTV; NFV + NNRTI; o NFV + SQV RTV + SQV; o NNRTI + IDV
2 NRTI + NNRTI	2 NRTI nuevos + inhibidor de proteasa
2 NRTI	2 NRTI nuevos + inhibidor de proteasa 2 NRTI nuevos + RTV + SQV 1 NRTI nuevo + 1 NNRTI + inhibidor de proteasa 2 inhibidores proteasa + NNRTI
1 NRTI	2 NRTI nuevos + inhibidor de proteasa 2 NRTI nuevos + NNRTI 1 NRTI nuevo + 1 NNRTI + inhibidor de proteasa
<p>* La eficacia clínica de estos regímenes alternos no se ha comprobado, se llegó a ellos por medio de discusiones del panel, después de un proceso de eliminación de aquellas alternativas donde había evidencia de ineficacia. Se necesitan urgentemente ensayos clínicos sobre este tema.</p> <p>† Nevirapina induce y delavirdina inhibe los enzimas CYP450 y esto se debe considerar en las combinaciones de estas con otros agentes. Efavirenz es un inductor/inhibidor mixto de los enzimas CYP450; la concentración de drogas concomitantemente administradas puede aumentarse o puede disminuirse dependiendo en la enzima específica implicada en el metabolismo</p> <p>§ Hay algunos ensayos clínicos con datos sobre la carga viral que apoyan esta recomendación.</p>	

Tabla 17.

Síndrome Retroviral Agudo: Signos, síntomas y frecuencia esperada

Fiebre (96%)

Linfadenopatía (74%)

Faringitis (70%)

Erupción (70%)

Lesiones eritematosas maculopapulares en cara, tronco y a veces extremidades,
incluyendo palmas y plantas

Ulceración mucocutánea que afecta a boca, esófago o genitales

Mialgia o artralgia (54%)

Diarrea (32%)

Dolor de cabeza (32%)

Náusea y vómitos (27%)

Hepatoesplenomegalia (14%)

Muguet (12%)

Pérdida de peso

Síntomas neurológicos (12%)

Meningoencefalitis o meningitis aséptica

Neuropatía periférica o radiculopatía

Parálisis facial

Síndrome de Guillain-Barré

Neuritis Braquial

Deficiencia cognoscitiva o psicosis

Adaptado de la referencia 21

Tabla 18.

Datos preclínicos y clínicos relevantes del uso de antirretrovirales en el embarazo.

Medicamento antirretroviral	Categoría del embarazo (FDA)	Paso Placentario (Proporción Recién Nacido:Madre)	Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en animales	Teratógeno en Roedores
Zidovudina**	C	Sí (humano) [0.85]	Positivo (tumores vaginales en roedores)	Positivo (cerca de dosis letal)
Zalcitabina	C	Sí (rhesus) [0.30-0.50]	Positivo (en roedor, linfomas tímicos)	Positivo (hidrocéfalo en dosis alta)
Didanosina	B	Sí (humano) [0.5]	Negativo (ningún tumor, estudio de longevidad en roedores)	Negativo
Estavudina	C	Sí (rhesus) [0.76]	No se ha completado	Negativo (pero disminuye el calcio óseo externo)
Lamivudina	C	Sí (humano) [~1.0]	Negativo (ningún tumor, en un estudio de longevidad en roedores)	Negativo
Abacavir	C	Si (ratas)	No se ha completado	Positivo (anasarca y malformaciones esqueléticas con 1000 mg/jg (35 veces la exposición humana) durante la organogénesis)
Saquinavir	B	Desconocido	No se ha completado	Negativo
Indinavir	C	Sí (ratas) ("Significativo" en ratas, bajo en conejos)	No se ha completado	Negativo (pero con costillas extras en ratas)
Ritonavir	B	Sí (ratas) [en feto a medio-término, 1.15; en feto en últimas etapas, 0.15-0.64]	No se ha completado	Negativo (pero criptorquismo en ratas)†
Nelfinavir	B	Desconocido	No se ha completado	Negativo
Nevirapina	C	Sí (humano) [~1.0]	No se ha completado	Negativo
Delavirdina	C	Sí (ratas) [en feto en últimas etapas, sangre 0.15; en feto en últimas etapas, hígado 0-04]	No se ha completado	Defecto del tabique ventricular
Efavirenz	C	Sí (monos cynomolgus, ratas conejos)[~1.0]	No se ha completado	Anencefalia, anoftalmia, microftalmia

* Categorías de Embarazo de la FDA :

A - Estudios bien controlados y adecuados de mujeres embarazadas demuestran que no hay un riesgo para el feto durante el primer trimestre de embarazo (y no hay evidencia de riesgo durante trimestres posteriores);

B - Estudios de reproducción animal no demuestran riesgo para el feto, pero no se han realizado estudios bien controlados de mujeres embarazadas;

C - No se ha determinado la seguridad en el embarazo humano y los estudios en animales dan positivos al riesgo fetal o no se han realizado, y el medicamento no debe usarse a menos que el beneficio potencial exceda al riesgo potencial para el feto.

D - Hay evidencia de riesgo para el feto humano basado en datos sobre reacciones adversas en experiencias tanto comerciales, como de investigación, pero los beneficios potenciales del consumo del medicamento en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus riesgos potenciales;

X - Estudios en animales o informes de reacciones adversas indican que el riesgo asociado con el uso del medicamento en mujeres embarazadas excede claramente al posible beneficio.

** Un pesar de que ciertos datos en experimentos en animales indican una potencial teratogenicidad del AZT cuando las dosis están cerca de las letales en roedores embarazadas, los considerables datos humanos disponibles hasta la fecha indican que el riesgo es limitado o no existe cuando se le da a la madre más allá de las 14 semanas de la gestación. El seguimiento hasta la edad de 6 años de 734 niños nacidos de madres infectadas por el VIH que tuvieron exposición uterina al AZT no han demostrado el desarrollo de tumor alguno (55). Sin embargo, no hay datos disponibles sobre los efectos a más largo plazo.

† Estos efectos solo se ven cuando se usan dosis tóxicas en la madre.

Tabla 19.

Régimen de profilaxis con zidovudina de la transmisión perinatal

Anteparto	Inicio a las 14–34 semanas de gestación y continuado a lo largo del embarazo A. Régimen del PACTG 076: AZT 100 mg 5 veces al día B. Régimen alternativo aceptable AZT 200 mg 3 veces al día o AZT 300 mg 2 veces al día
Intraparto	Durante la dilatación, AZT 2 mg/kg intravenosamente durante 1 hora, seguido por un infusión continua de 1 mg/kg intravenosamente hasta el nacimiento
Postparto	Administración oral de AZT al recién nacido (jarabe de AZT, 2 mg/kg cada 6 horas) durante las primeras 6 semanas de vida, empezando a las 8–12 horas después del nacimiento.