



Expansión del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados

Miralba González¹.
Organización Mundial de la Salud (OMS)

¹Traducción

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Estas directrices tienen la finalidad de facilitar y ampliar el tratamiento antirretroviral, en un marco de calidad, y proponen un enfoque de salud pública para alcanzar esos objetivos. Los principios de este enfoque son: 1) Ampliar los programas de tratamiento antirretroviral para satisfacer las necesidades de las personas que viven con el VIH/SIDA en entornos con recursos limitados. 2) Normalizar y simplificar las pautas de tratamiento antirretroviral para imprimir eficacia a la aplicación de los programas de tratamiento. 3) Asegurar que los programas de tratamiento antirretroviral se basen en las mejores evidencias científicas evitando el uso de protocolos deficientes que comprometan el resultado terapéutico y que favorezcan la aparición de virus resistentes a los fármacos.

PALABRAS CLAVE: tratamiento antirretroviral, VIH, SIDA, antirretrovirales, países en desarrollo.

SCALING UP ANTIRETROVIRAL THERAPY IN RESOURCE-LIMITED SETTINGS (WHO, 2003)

SUMMARY

These guidelines are intended to support and facilitate the proper management and scale-up of ART in the years to come by means of a public health approach, the key tenets of which are: 1) scaling up antiretroviral treatment programmes to meet the needs of people living with HIV/AIDS in resource-limited settings; 2) standardization and simplification of ARV regimens to support the efficient implementation of treatment programmes; 3) ensuring that ARV treatment programmes are based on

the best scientific evidence, in order to avoid the use of substandard treatment protocols that compromise the outcome of treatment in individual clients and create the potential for the emergence

KEY WORDS: antiretroviral therapy, HIV, AIDS, antiretrovirals, developing countries.

ABREVIATURAS, INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Abreviaturas

ABC	Abacavir
ATV	Atazamavir
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
EFV	Efavirenz; también se abrevia EFZ
ENF (T-20)	Enfuvirtida
FTC	Emtricitabina
HAART	Terapia antirretroviral altamente activa
HIVab	Anticuerpo al VIH
IDV	Indinavir
IP	Inhibidor de la proteasa
LPV	Lopinavir
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa
NsRTI	Análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa
NtRTI	Análogo nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
ONUSIDA	Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
RCP	Reacción en cadena de la polimerasa, también PCR
RTV, r	Ritonavir
RTV-IP	Inhibidor de la proteasa reforzado por el ritonavir
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SQV	Saquinavir
TDF	Tenofovir o Fumarato de disoproxilo de tenofovir
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
ZDV	Zidovudina, conocida también como AZT

Introducción

El advenimiento de la potente terapia antirretroviral en 1996 conllevó a la revolución en el tratamiento de pacientes con VIH/SIDA en países del mundo desarrollado. Si bien estos tratamientos no representan una cura y presentan nuevos desafíos con respecto a los efectos colaterales y la resistencia de los fármacos, ellos han mejorado dramáticamente las tasas de mortalidad y morbilidad, mejorado la calidad de vida, revitalizado las comunidades y transformado la percepción del VIH/SIDA que ha pasado de ser una peste a una enfermedad crónica controlable¹.

Desafortunadamente, la mayoría de las personas que actualmente viven en el mundo con VIH/SIDA residen en países desarrollados y no comparten este pronóstico sumamente mejorado³⁵. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima, de manera conservadora, que para finales de 2003 unas 6 millones de personas del mundo desarrollado necesitan ya

inmediata terapia antirretroviral para seguir con vida. Sin embargo, sólo alrededor de 400.000 personas han recibido tratamiento, y más de una tercera parte de estas personas viven en un mismo país, Brasil.

Durante la Asamblea General de la ONU sobre el VIH/SIDA (*UNGASS*, según sus siglas en inglés) del 22 de septiembre de 2003, la OMS declaró que la falta de acceso al tratamiento de VIH constituye una emergencia de salubridad de nivel global. La OMS exige acciones sin precedentes para asegurar que para finales de 2005 al menos 3 millones de personas que necesiten tratamiento antirretroviral puedan tener acceso a él.

- Para lograr el objetivo de “3 millones para el 2005”, la OMS desarrollará un programa estratégico basado en:
- Liderazgo mundial, fuerte trabajo conjunto y constantes campañas de divulgación
- Apoyo urgente y constante a los países
- Herramientas estandarizadas y simplificadas para proveer la terapia antirretroviral
- Suministro efectivo y confiable de medicinas y pruebas diagnósticas
- Rápida identificación y aplicación de nuevos conocimientos y procedimientos eficaces

Las presentes directrices de tratamiento actualizadas y simplificadas constituyen la piedra angular del Plan de “3 millones para el 2005”, y son mucho más detalladas que su predecesora con respecto a las terapias de primera y segunda línea. Estas directrices toman en cuenta no sólo la evidencia generada por los ensayos clínicos y estudios donde se observa la eficacia y los efectos colaterales de los regímenes de tratamiento discutidos, sino también la experiencia obtenida del tratamiento antirretroviral de programas en entornos de limitados recursos y el costo y la disponibilidad de los fármacos en estos países. Con este enfoque la OMS busca ayudar a países y regiones con el intimidante pero crucial desafío de proporcionar una efectiva terapia antirretroviral a los millones de individuos que necesitan de forma inmediata o inminente este tratamiento. Este documento trata las recomendaciones para el tratamiento antirretroviral y su seguimiento, aunque no está destinado a ser un componente dentro del amplio paquete de cuidado a nivel nacional que incluye la prevención y tratamiento de infecciones oportunistas, programas nutricionales, y apoyo psicológico para las personas infectadas. El tratamiento del VIH que se presenta en este documento complementa la amplia gama de esfuerzos en la prevención del VIH dentro de la población sana a nivel nacional.

Los recientes avances en el área de terapia antirretroviral que se han considerado en la preparación de este documento son:

- La nueva información de ensayos clínicos que incluye datos recientes que sugieren que la combinación nucleósida triple, ZDV/3TC/abacavir (ABC), presenta una eficiencia virológica inferior al compararla con el tratamiento de 3 ó 4 fármacos basado en efavirenz (EFV);
- La disponibilidad del análogo de nucleótido, fumarato de disoproxilico de tenofovir (TDF);
- La preocupación de la toxicidad con respecto al componente nucleósido dual de estavudina (d4T)/didanosina (ddI);
- El aumento del reconocimiento en cuanto a los análogos de nucleósido y de nucleótido del espectro de la resistencia cruzada de la clase de fármaco;
- La aprobación del uso de un nuevo análogo de nucleósido, emtricitabina (FTC), un inhibidor de proteasa, atazanavir (ATV), el inhibidor de fusión, enfuvirtida (ENF, T-20) y la mayor disponibilidad y experiencia clínica con preparaciones genéricas antirretrovirales, particularmente con combinaciones de dosis fija y de blíster (ENF no será considerado a continuación debido a que se requiere administración parenteral y a su costo, lo que lo torna un fármaco no práctico con respecto a su empleo en entornos de recursos limitados).

Estas directrices de tratamiento forman parte del presente compromiso de la OMS para el tratamiento de personas que viven con VIH/SIDA. La primera edición de estas recomendaciones se publicó y se dio a conocer en abril de 2002 y reflejó las mejores prácticas actuales para ese momento basadas en la revisión de la evidencia existente. En esta área de rápida evolución, la OMS reconoció desde un comienzo que estas recomendaciones necesitarían ser actualizadas regularmente. Dicha actualización sale a relucir como producto de la nueva información científica y el aumento de la terapia antirretroviral en muchos países.

Objetivos

Actualmente, menos de 5% de las personas que requieren tratamiento antirretroviral pueden tener acceso a sus correspondientes fármacos en los países en desarrollo. La OMS considera que al menos 3 millones de personas que necesitan asistencia médica para el VIH/SIDA deben obtener estos medicamentos para el 2005, esta cifra representa un aumento de 10 veces con respecto a la actual.

Estas pautas de tratamiento tienen como objetivo apoyar y facilitar el manejo y aumento adecuados de tratamiento antirretroviral en el futuro mediante la propuesta de un enfoque de salud pública que logre alcanzar estos objetivos. Los principios claves de este enfoque son:

1. Aumentar los programas de tratamiento antirretroviral, con el objetivo de “acceso universal”, es decir, que todos los que requieran tratamiento, de acuerdo a criterios médicos, puedan disponer de éste.
2. Estandarizar y simplificar los tratamientos antirretrovirales para brindar eficacia a la ejecución de los programas de tratamiento en entornos de recursos limitados.
3. Asegurar que los programas de tratamiento antirretroviral se basen en evidencia científica, con el propósito de evitar el uso de protocolos de tratamiento de baja calidad, lo que comprometería el resultado del tratamiento de pacientes individuales y crearía la aparición potencial de virus resistentes a los medicamentos. Sin embargo, es también importante considerar la realidad con respecto a la disponibilidad de recursos humanos, infraestructura del sistema de salud, y el contexto socio-económico, para proporcionar recomendaciones claras y realistas

Aunque se espera que este documento sea una herramienta útil para los médicos tratantes en entornos de recursos limitados, se pretende ante todo que sea empleado por Consejos de Tratamiento, directivos de programas nacionales para el SIDA, y otros legisladores de alto nivel, involucrados en la planificación de estrategias de cuidado de VIH a nivel nacional e internacional en países en desarrollo. Las pautas de tratamiento sirven de marco de trabajo para la elección de los tratamientos antirretrovirales más potentes y factibles como un componente de una respuesta nacional expandida para el cuidado de personas infectadas con VIH. Este marco de trabajo tiene como objetivo normalizar y simplificar la terapia antirretroviral, como lo es el tratamiento de la tuberculosis dentro de los programas de control nacionales de tuberculosis, si bien se reconoce la complejidad relativa del tratamiento de VIH. Por consiguiente, se presentan opciones de tratamientos de primera y segunda línea, teniendo presente la necesidad de fortalecer los sistemas de salud que con frecuencia carecen de personal competente y de instalaciones de seguimiento, tratando de maximizar la calidad y el resultado de los tratamientos ofrecidos.

Los temas tratados en estas pautas de tratamiento incluyen cuándo iniciar la terapia antirretroviral, cuáles tratamientos antirretrovirales se van a utilizar, las razones para cambiar de tratamiento antirretroviral, y cuáles tratamientos se van a adoptar si se necesita variar el tratamiento. De igual manera, se incluye cómo se debe realizar el seguimiento del tratamiento, con referencia específica a los efectos colaterales del tratamiento antirretroviral y cumplimiento del tratamiento, y se ofrecen recomendaciones específicas para ciertos subgrupos de pacientes.

CUÁNDO INICIAR LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL

Cuándo iniciar la terapia antiretroviral en adultos y adolescentes

La OMS recomienda que los programas de tratamiento de antiretroviral para adolescentes y adultos infectados con el VIH/SIDA en entornos de recursos limitados deben iniciar la terapia antiretroviral una vez confirmada la infección de HIV y la presencia de una de las condiciones siguientes:

- Enfermedad de VIH de etapa avanzada clínicamente
- Estadío IV del VIH, según la OMS, independiente del nivel de células CD4.
- Estadío III del VIH, según la OMS, relacionada al nivel de células CD4 $<350/\text{mm}^3$ para colaborar con la toma de decisión.
- Estadío I y II del VIH, según la OMS, con nivel de células CD4 $<200/\text{mm}^3$ (Ver Tabla A).

Las razones fundamentales de estas recomendaciones son: el tratamiento de pacientes del Estadío IV, según la OMS, de la enfermedad (SIDA clínico) no debe depender de una determinación del nivel de

células CD4, pero, cuando esta prueba esté disponible, puede ser una útil herramienta para catalogar pacientes con condiciones del Estadío III con respecto a su necesidad de terapia inmediata. Por ejemplo, se puede producir tuberculosis pulmonar con cualquier nivel de células CD4 y si el nivel de células CD4 se mantiene en niveles aceptables ($>350/\text{mm}^3$), se puede diferir la terapia y continuar con el seguimiento del paciente. Para las condiciones del Estadío III, se ha elegido un umbral de $350/\text{mm}^3$ como un nivel por debajo del cual la falla inmunológica es claramente presente, por lo que los pacientes podrían optar al tratamiento cuando la condición clínica augura una rápida progresión clínica. El nivel de está acorde con otros documentos de pautas que normalizan los procedimientos ^{2,3}.

Para pacientes del Estadío I o II del VIH, un nivel de células CD4 $<200/\text{mm}^3$ indica la necesidad de tratamiento.

Para casos en los que no se puede estimar el nivel de células CD4, se puede emplear el nivel total de linfocitos de $\approx 1200/\text{mm}^3$ como un sustituto para la indicación de tratamiento debido a la presencia de la enfermedad sintomática de VIH, es decir, los Estadíos II o III de la OMS. Si bien el nivel total de linfocitos presenta una relativamente pobre correlación con el nivel de células CD4 en pacientes asintomáticos, cuando se relaciona con la fase clínica de la enfermedad, el nivel total de linfocitos representa un registro/indicador útil de la prognosis y sobrevivencia ⁴⁻⁹. No se considera necesaria una estimación de la carga viral, por ejemplo mediante los niveles de ARN de VIH-1 en plasma, para iniciar la terapia. Debido al costo y complejidad actuales de las pruebas de carga viral, la OMS no recomienda en estos momentos su uso como prueba de rutina para contribuir con la toma de decisión del momento de inicio del tratamiento en entornos que se encuentren fuertemente carentes de recursos. Sin embargo, se espera que se disponga de métodos cada vez más accequibles para determinar la carga viral, así que ellos puedan ser una herramienta que acompañe al seguimiento del paciente y estar a la disposición de las personas que los requieran en estos entornos de recursos limitados.

Es pertinente destacar que el actual Sistema de Clasificación de los Estadíos de la Infección y la Enfermedad de VIH en Adultos y Adolescentes de la OMS se diseñó hace varios años, por lo que presenta limitaciones. Por tanto, podría ser conveniente adaptar estos estadíos a los programas de nivel nacional. Sin embargo, los estadíos de la OMS continúan siendo una útil herramienta que proporcionan parámetros definidos para el inicio de la terapia en entornos de recursos limitados; por consecuencia, estas fases seguirán siendo aplicadas en esta revisión.

Si la prueba para el conteaje de células CD4 está disponible:
Estadío IV del VIH de la OMS independiente del nivel de células CD4. Estadío III del VIH de la OMS (que incluye pero no se limita al consumo y desgaste corporal del VIH, diarrea crónica de etiología desconocida, fiebre prolongada de etiología desconocida, tuberculosis pulmonar, infecciones bacterianas invasivas recurrentes, o candidiasis mucosal persistente o recurrente) en combinación con el nivel de células CD4 $<350/\text{mm}^3$ para colaborar con la toma de decisión (1) . Estadío I o II del VIH de la OMS con un nivel de células CD4 $\approx 200/\text{mm}^3$ (2)
Si la prueba para el conteaje de células CD4 no está disponible:
Estadío IV del VIH de la OMS independiente del nivel de linfocitos totales. Estadío III del VIH de la OMS (que incluye pero no se limita al consumo y desgaste corporal del VIH, diarrea crónica de etiología desconocida, fiebre prolongada de etiología desconocida, tuberculosis pulmonar, infecciones bacterianas invasivas recurrentes, o

candidiasis mucosal persistente o recurrente) en combinación con el nivel de de linfocitos totales.

Estadío II del VIH de la OMS con un nivel de linfocitos totales $\geq 1200/\text{mm}^3$ (3)

Tabla A

Recomendaciones para el inicio de la terapia antirretroviral en adultos y adolescentes con infección de VIH documentada

1. Se aconseja el nivel de células CD4 para determinar la necesidad de terapia inmediata. Debido a que se puede presentar tuberculosis pulmonar en pacientes con cualquier nivel de células CD4 y etiologías no relacionadas con el VIH (por ejemplo, diarrea crónica, fiebre prolongada) pueden imitar otras dolencias del VIH.
2. No se ha establecido un nivel exacto de células CD4 sobre $200/\text{mm}^3$ para iniciar el tratamiento antirretroviral.
3. Cuando el nivel de células CD4 no está disponible, se le puede remplazar por el nivel de linfocitos totales $= 1200/\text{mm}^3$ para iniciar el tratamiento antirretroviral, siempre y cuando el paciente presente síntomas relacionados con el VIH (Estadío II o III). Esta prueba resulta inútil en pacientes asintomáticos. Por lo tanto, ante la ausencia de la prueba de células CD4, pacientes asintomáticos infectados con VIH (Estadío I) no deben recibir tratamiento debido a que no existe ningún otro indicador disponible en entornos severamente limitados de recursos.

RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE PRIMERA LÍNEA

Recomendaciones para tratamiento antirretroviral de primera línea en adultos y adolescentes

Se motiva a los países para que empleen un enfoque de salud pública para aumentar y masificar el uso del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados, tal como lo establece la estrategia de la OMS “3 millones para el 2005”. De esta manera se deben desarrollar los programas de tratamiento antirretroviral que puedan estar a disposición de la mayor cantidad de gente que los requieran, a la medida de lo posible, y es necesario que el tratamiento antirretroviral esté estandarizado. Se sugiere especialmente que los países deben elegir un tratamiento de primera línea y un número limitado de tratamientos de segunda línea, tomando en cuenta que se tendría que referir a tratamiento individual con especialistas médicos a los pacientes que no toleren o cumplan con los tratamientos de primera o segunda elección. El uso de tratamientos estandarizados constituye un componente esencial del plan “3 millones para el 2005” y facilitará los esfuerzos de la OMS para asistir a los países miembros en el logro de este objetivo. Este es el enfoque que establece la selección de la terapia antirretroviral de este documento.

Las consideraciones para la selección del tratamiento antirretroviral, tanto a nivel del programa, como a nivel de cada paciente, deben incluir la potencia, el perfil de los efectos colaterales, los requerimientos de laboratorio para el seguimiento, el potencial para el mantenimiento de opciones de tratamientos futuros, el anticipado cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, las afecciones coexistentes (por ejemplo coinfecciones, anormalidades metabólicas), embarazo o el riesgo del mismo, el uso de medicamentos concomitantes (es decir, potenciales interacciones de fármacos), el potencial de infección con una cepa de virus que presente una susceptibilidad disminuida a uno o más tratamientos antirretrovirales, producto de una exposición previa a los antirretrovirales, ya sea profilaxia o el propio tratamiento, y de manera muy importante, la disponibilidad y costo.

El uso de antirretrovirales de calidad garantizada § en combinaciones de dosis fija # (CDF) o en empaques burbuja ¶ (coblister pack, según su denominación en inglés) es otra importante consideración ya que se propicia un mayor cumplimiento del tratamiento y éste puede, a su vez, limitar la aparición de resistencia al fármaco. Este uso también facilita el almacenamiento de los medicamentos antirretrovirales y su logística de distribución. Consideraciones adicionales relevantes en países en desarrollo incluyen el acceso a un número limitado de fármacos antirretrovirales, infraestructura médico asistencial limitada que incluya personal de recursos humanos, la necesidad de llevar fármacos a áreas rurales, una alta incidencia de tuberculosis y hepatitis B y/o C en la población, y la presencia de diversos tipos, grupos o subtipos de virus de VIH.

En la versión previa de estas pautas de tratamiento (abril de 2002) la OMS recomendó que los países deben seleccionar un tratamiento de primera línea, e identificó los tratamientos compuestos por dos nucleósidos y un no nucleósido, ya sea abacavir, o un inhibidor de proteasa. Desde que se publicaron las directrices de abril de 2002, muchos países han iniciado los programas de tratamiento antirretroviral, y han elegido su tratamiento de primera línea tomando en cuenta si los factores anteriormente mencionados se aplican en su entorno específico. Se ha optado en la mayoría de los programas de tratamiento en países en desarrollo por un regimen compuesto por dos nucleósidos y un no nucleósido inhibidor de proteasa.

Tratamientos de nucleósidos triples que incluyen abacavir (ABC) no fueron casi nunca seleccionados debido a su costo y a la preocupación por reacciones de hipersensibilidad, y tratamientos que incluyen un inhibidor de proteasa se tornaron la segunda opción, principalmente debido a su costo, a pesar de que han disminuido de precio. Se consideró también el uso de una gran cantidad de píldoras a pesar del perfil de sus efectos secundarios y su difícil logística que requiere en ocasiones mantener los fármacos bajo cierta temperatura.

Durante la revisión de tratamientos basados en no nucleósidos, el comité de redacción que esbozó estas directrices consideró, tomando en cuenta la experiencia clínica de la eficacia y toxicidad de los componentes NRTI y NNRTI, la disponibilidad de combinaciones de dosis fija (Ver Apéndice D), el hecho de que no se requiera refrigerar los fármacos, la disponibilidad del fármaco y su costo, y concluyó que los cuatro regímenes que aparecen en la Tabla B son apropiados para tratamientos antirretrovirales de primera línea en adultos y adolescentes. Estos regímenes consisten en un NRTI [estaduvina (d4T) o zidovudina (ZDV)], un NRTI de tiacitidina [lamivudina (3TC)] y un NNRTI [nevirapina (NVP) o efavirenz (EFV)].

La elección entre la estaduvina (d4T) y la zidovudina (ZDV) se debe tomar de acuerdo a cada país tomando como base consideraciones locales, aunque se debe recomendar tener ambos fármacos disponibles. En primer lugar se tolera mejor la d4T y no requiere que se realice un seguimiento de la hemoglobina. No obstante, en países desarrollados, entre los NRTI, se ha asociado a la d4T consistentemente con lipoatrofia y otras anormalidades metabólicas que incluyen acidosis láctica, particularmente cuando se combina con didanosina (ddI). También puede causar neuropatía periférica y pancreatitis. Se ha implicado a la ZDV en complicaciones metabólicas de la terapia, y en una menor medida a la d4T. Efectos colaterales en la fase inicial del tratamiento son frecuentes con ZDV (cefalea, náuseas) y el fármaco puede provocar anemia severa y neutropenia, lo que requiere, al menos, estabilizar el nivel de hemoglobina antes de y durante el tratamiento con ZDV. La estaduvina (d4T) puede ser reemplazada por zidovudina (ZDV) cuando se presenta intolerancia, o al contrario, reemplazar ZDV por d4T, excepto en casos en que se sospeche acidosis láctica en los que ninguno de estos fármacos debe ser prescrito. Sin embargo, la necesidad inicial de un seguimiento menos exhaustivo de laboratorio puede contribuir con la elección de d4T como el nucleósido para la mayoría de los pacientes en programas antirretrovirales en entornos con limitaciones severas de recursos que tienen como objetivo aumentar y masificar la terapia rápidamente.

La lamiduvina (3TC) es un potente NRTI con un excelente registro de eficacia, seguridad y tolerancia. Se puede tomar una o dos veces al día y ha sido incorporada en varias combinaciones de dosis fija. La emtricitabina (FTC) es un análogo de nucleósido recientemente aprobado y está estructuralmente relacionado a la lamiduvina (3TC), comparte su perfil de resistencia, y se puede administrar una vez al día ¹⁰. Actualmente se realizan estudios donde la consideran como un producto coformulado con fumarato disoproxil tenofovir (TDF). Debido a la relativamente reciente aprobación de FTC en un limitado número de países, éste no se incluye en las recomendaciones de tratamientos de primera línea de la OMS; de acuerdo a futuras experiencias con el fármaco, su disponibilidad y costo, esta situación podría cambiar.

El componente de los dos nucleósidos d4T/ddI ya no se recomienda como parte de tratamientos de primera línea debido a su perfil de toxicidad, particularmente en mujeres embarazadas ¹¹. Cabe enfatizar que no se deben usar juntos los fármacos ZDV y d4T ya que se ha comprobado el antagonismo entre ellos ¹².

El fumarato disoproxil tenofovir (TDF) tiene una larga vida media intracelular y por tanto puede ser usado como parte de tratamientos compuestos por tres fármacos con administración una vez al día. Se ha observado que TDF es un efectivo componente de tratamientos de primera línea en combinación con lamiduvina (3TC) y efavirenz (EFV) ^{13,14}. Generalmente se tolera bien el TDF a pesar de algunos informes de aparición de insuficiencia renal en pacientes que lo han recibido ¹⁵⁻¹⁷. No obstante, la experiencia a nivel mundial con este fármaco es aún relativamente limitada. Además, aun existe el problema en países en desarrollo de su limitada disponibilidad y su relativamente alto costo. En consecuencia, en lo que respecta al propósito de estas directrices, la discusión de su uso quedará restringida a terapias de segunda línea. A medida que aumenta la experiencia con el uso de TDF, la disponibilidad y los problemas de costo en entornos de recursos limitados se esclarezcan, se podría considerar la inclusión de TDF en los tratamientos de primera línea recomendados por la OMS.

Tratamientos basados en NNRTI son actualmente las combinaciones más comúnmente prescritas para la terapia inicial a nivel mundial. Son potentes y relativamente sencillos pero son inactivos contra el VIH-2 y el grupo O de VIH-1. El efavirenz (EFV) y la nevirapina (NVP) son ambos potentes NNRTI con eficacia clínica comprobada cuando son administrados en los tratamientos de combinación apropiados. Sin embargo, las diferencias en los perfiles de toxicidad, el potencial de interactuar con otros tratamientos, y el costo, conducen a la formulación de recomendaciones positivas y negativas para su uso ^{13,18-24}. NVP tiene una alta incidencia de erupción cutánea que puede ser severa y un alto riesgo de hepatotoxicidad que pueden poner en peligro la vida del paciente. Por lo tanto, NVP se torna menos indicado para tratar pacientes que utilizan otros medicamentos hepatotóxicos, o que produzcan erupción cutánea, o ambos, como la rifampicina.

Los principales efectos tóxicos asociados a EFV están relacionados con el sistema nervioso central, teratogénesis y erupción cutánea; este último signo es más frecuente en niños que en adultos, es leve, y generalmente no requiere que se detenga/abandone el tratamiento. Los síntomas del sistema nervioso central típicamente declinan luego de 10 a 14 días a lo máximo, pero no en todos los pacientes. Se debe evitar EFV en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica severa y cuando se pueda presentar embarazo o durante el embarazo. Se debe considerar EFV como la elección de NNRTI para pacientes con tuberculosis y NVP debe ser la mejor opción para mujeres en edad fértil o que estén embarazadas. No se le debe administrar EFV a mujeres en edad fértil, a menos que se garantice el uso de anticonceptivos orales efectivos. Sin embargo, es importante resaltar que EFV podría interactuar con métodos contraceptivos orales.

Se dispone de NVP como parte de una combinación de dosis fija de tres medicamentos y puede ser utilizado cuando formulaciones de calidad garantizada y de bioequivalencia comprobada estén disponibles. El uso del enfoque del “formulario” de 5 medicamentos (d4T o ZDV) + 3TC + (NVP o EFV) aquí expuesto, se traduce prácticamente en cuatro posibles tratamientos (Tabla B) y ofrece las opciones para sustituir un medicamento en caso de que presente toxicidad (Tabla C). Se considera que cada uno de estos tratamientos es apropiadamente potente y todos cumplen con la eficacia de los regímenes estandarizados de tratamiento, por lo tanto la elección de un régimen como principal tratamiento por parte de un país debe estar determinada por otros factores. En la Tabla B se presentan algunos de los factores que deben ser tomados en cuenta para la elección del tratamiento principal.

Los antirretrovirales en combinaciones de dosis fija o en paquetes de ampollas poseen ventaja con respecto a los empaques convencionales de medicamentos: son herramientas útiles que simplifican el tratamiento y promueven la adhesión al mismo. Además, este tipo de presentación de medicamentos disminuye al mínimo errores de prescripción, mejora la adhesión de los trabajadores de salud pública a los estándares de tratamiento, reduce los errores de administración, y mejora el manejo de los medicamentos, también, debido a un menor número de ítems y a una fecha de vencimiento única, simplifican los planes de compra, adquisición, distribución y almacenamiento de los medicamentos, ya que se necesita un menor número de ítems y en volúmenes menores, y reduce el riesgo de un uso inapropiado de los medicamentos simples. Las combinaciones de dosis fija presentan un problema cuando se trata de dosis individualizadas, el tratamiento de niños y la media vida diferencial de los medicamentos cuando se interrumpe el tratamiento. En el momento de elección también se deben tomar en cuenta los requerimientos de seguimiento mediante pruebas de laboratorio (Vea Sección VI).

Cuando se elige como tratamiento de primera línea al régimen d4T/3TC/NVP o al régimen ZDV/3TC/NVP, también es importante considerar la disponibilidad de la combinación de los dos fármacos (d4T/3TC o ZDV/3TC) para el uso de dosis iniciales de nevirapina (NVP) durante las dos primeras semanas de tratamiento y para tratar la toxicidad asociada con NVP (Vea Apéndice D). Se debe disponer de otros fármacos a nivel de hospitales de distrito (nivel 2) y de región (nivel 3). Este enfoque escalonado de la disponibilidad del tratamiento antirretroviral que se basa en tres fármacos se puede comparar a la estrategia de seguimiento del sistema escalonado de salud (Vea Sección VI).

Régimen antirretroviral	Principales toxicidades posibles	Uso en mujeres en edad fértil o embarazadas	Uso con infección concomitante de tuberculosis (1)	Disponibilidad como combinación de dosis fija de tres fármacos	Requerimientos para el seguimiento de laboratorio	Precio en países en desarrollo para junio 2003 (US\$/año) (4)
d4T/3TC/NVP	Neuropatía, pancreatitis y lipoatrofia relacionados con d4T. Hepatotoxicidad y erupción severa relacionadas con NVP.	Sí	Sí, durante fases no iniciales del tratamiento de la tuberculosis, que no incluyan rifampicina. Usar cautelosamente en tratamientos	Sí	No	281-358

			basados en rifampicina ⁽¹⁾			
ZDV/3TC/NVP	Intolerancia gastrointestinal, anemia y eutropenia, relacionadas con ZDV. Hepatotoxicidad y erupción severa relacionadas con NVP.	Sí	Sí, durante fases no iniciales del tratamiento de la tuberculosis, que no incluyan rifampicina. Usar cautelosamente en tratamientos basados en rifampicina ⁽¹⁾	Sí ⁽³⁾	Sí	383-418
d4T/3TC/EFV	Neuropatía, pancreatitis y lipoatrofia relacionados con d4T. Toxicidad del SNC y posible teratogénesis relacionadas con EFV.	No ⁽²⁾	Sí, aunque no se debe administrar EFV a mujeres embarazadas o en edad fértil, a menos de que se garantice una contracepción efectiva.	No. EFV no disponible en combinaciones de dosis fija. No obstante, existe una disponibilidad parcial para una ZDV y 3TC ⁽³⁾ .	No	350-1.086
ZDV/3TC/EFV	Intolerancia gastrointestinal, anemia y eutropenia, relacionadas con ZDV. Toxicidad del SNC y posible teratogénesis relacionadas con EFV.	No ⁽²⁾	Sí, aunque no se debe administrar EFV a mujeres embarazadas o en edad fértil, a menos de que se garantice una contracepción efectiva.	No. EFV no disponible en combinaciones de dosis fija. No obstante, existe una disponibilidad parcial para una ZDV y 3TC.	Sí	611-986

Tabla B

Regímenes antirretrovirales de primera línea para adultos y adolescentes y consideraciones para la elección de tratamiento

(1) Ver Sección VIII.C (Enfermos de tuberculosis con infección concomitante por VIH).

(2) Ver Sección VIII.A (Mujeres en edad fértil o embarazadas).

(3) Estas combinaciones no han sido evaluadas por la OMS, pero pueden ser empleadas si se

encuentran disponibles formulaciones de calidad garantizada y bioequivalencia comprobada.

(4) Fuente: Sources and prices of selected medicines and diagnostics for people living with HIV/AIDS, June 2003 (www.who.int/HIV_AIDS)

Consideraciones adicionales para la terapia de primera línea que incluye el tratamiento de HIV-2 e infecciones HIV-1 del Grupo O

Tratamientos basados en Inhibidores de Proteasa (IP)

Si bien los regímenes basados en inhibidores de proteasa son aceptados como parte de los estándares de tratamientos iniciales, su alto costo con respecto a los regímenes basados en NNRTI hace difícil su uso en países de recursos limitados que buscan aumentar y masificar esta terapia. Las ventajas de los tratamientos que se basan en inhibidores de proteasa (por ejemplo, un inhibidor de proteasa y dos NRTI) son su eficacia clínica comprobada y una completa descripción de su toxicidad. Como desventajas, se deben contar un gran número de pastillas, en algunos casos requisitos de agua y alimento, interacciones significativas con otros fármacos (que excluyen o complican su uso conjunto con tratamientos para la tuberculosis que emplean rifampicina), anormalidades metabólicas, la necesidad de mantener bajo refrigeración los regímenes estimulados por ritonavir, y el hecho de no disponer de coformulaciones con NRTI. Por lo tanto, en estas pautas, los tratamientos basados en inhibidores de proteasa se reservan para la terapia de segunda línea (Vea Sección VII).

Sin embargo, deben ser también considerados como terapias de primera línea en casos donde exista la preocupación por presencia de resistencia de NNRTI (por ejemplo, prevalencia en la comunidad de >5-10%)²⁵, tipos virales con insensibilidad conocida hacia los NNRTI (por ejemplo, grupo O de HIV-2 o HIV-1) o intolerancia de agentes de la clase NNRTI. Las consideraciones incluyen (d4T o ZDV) + 3TC combinados ya sea con lopinavir/ritonavir (LPV/r), saquinavir/ritonavir (SQV/r), indinavir/ritonavir (IDV/r), o nelfinavir (NFV) según la o las opciones establecidas por las prioridades de los programas nacionales. Los inhibidores de proteasa estimulados por ritonavir han obtenido preferencia debido a su alta potencia²⁶ y a que implican relativamente pocos problemas con respecto al número de píldoras; sin embargo, en muchos países con escasos recursos el hecho de que requieran mantenerse en temperaturas determinadas y el frecuente seguimiento de laboratorio plantean problemas. Se puede administrar lopinavir/ritonavir (LPV/r) dos veces al día y se tolera relativamente bien, pero produce frecuentemente un aumento de los niveles de lípidos en el plasma. Se puede administrar saquinavir/ritonavir (SQV/r) una vez al día, se sabe que alcanza niveles adecuados de sangre durante el embarazo, y es compatible con la administración paralela de rifampicina. No obstante, existe una fuerte carga en lo que respecta al número de píldoras en las formulaciones que se encuentran disponibles actualmente y los efectos colaterales gastrointestinales son frecuentes.

Por otra parte, a pesar de que nelfinavir (NFV) es considerado menos potente que lopinavir/ritonavir (SQV/r), resulta una alternativa aceptable, ha sido utilizado de manera extensiva durante el embarazo y no requiere instalaciones para mantener el fármaco bajo refrigeración. No obstante, nelfinavir es menos efectivo que otros inhibidores de la proteasa contra la infección de VIH-2³⁶. Se puede considerar también a indinavir/ritonavir (IDV/r) como una alternativa aunque se le asocie a incidencia moderada de efectos renales adversos, particularmente nefrolitiasis, y que requiera hidratación intensa.

El papel del recientemente aprobado inhibidor de proteasa, atazanavir (ATV), en entornos de recursos limitados es actualmente incierto. Este fármaco posee la ventaja de una administración diaria y no induce hiperlipidemia cuando se administra conjuntamente con ritonavir mejorado. Puede administrarse incluso con bajas dosis de ritonavir para aumentar su potencia^{27,29}. Es una alternativa razonable, aunque se conozca más, como producto de la experiencia, de los otros inhibidores de

proteasa anteriormente mencionados. A medida que el costo, el trabajo y la disponibilidad de atazanavir (ATV) mejoren, se podrán realizar recomendaciones más certeras.

Tratamientos basados en Tres NRTI (NRTI)

En la edición de 2002 de estas directrices, se consideró el régimen ZDV/3TC/abacavir (ABC) como el más “amigable con el usuario” desde el punto de vista del paciente y del programa. Se administran dos píldoras diarias sin interacción significativa de los fármacos. La principal desventaja fue la incertidumbre acerca de su potencia ante la presencia de altas cargas virales en pacientes con enfermedad en estadios avanzados, incertidumbre que los fármacos, en especial ABC, estarían disponibles en un precio asequible y el potencial de reacciones fatales de hipersensibilidad al ABC.

Datos recientemente publicados en el Estudio A5095 del Grupo de Ensayos Clínicos de SIDA (AIDS Clinical Trials Group, según su denominación en inglés) demuestran que el tratamiento de zidovudina (ZDV), lamiduvina (3TC) y abacavir (ABC) tiene una tasa de falla virológica significativamente más alta que cualquiera de los otros dos tratamientos del estudio, 21% y 10% respectivamente con un seguimiento promedio de 32 semanas ³⁰. Los otros dos tratamientos del estudio fueron ZDV/3TC/efavirenz o ZDV/3TC/ABC/EFV. Es importante resaltar que se observaron diferencias significativas en la respuesta virológica en pacientes con cargas virales superiores y menores a 100.000 copias de ARN VIH/ml. Fue un estudio ciego con respecto a los otros dos tratamientos que contenían efavirenz (EFV). Se plantea un reto al incorporar estos hallazgos a la práctica clínica y a la política de procedimientos debido a las ventajas observadas en el régimen de tres nucleósidos, en particular el atractivo que supone su uso en el caso de presentarse también infección de tuberculosis.

Es importante notar que se puede comparar la eficacia del tratamiento ZDV/3TC/ABC del estudio A5095 con ensayos previos del mismo tratamiento con pacientes que no han recibido tratamiento anteriormente ^{85,86}. De igual manera, se pueden comparar la respuesta de las células CD4 al tratamiento ZDV/3TC/ABC y del tratamiento de efavirenz (EFV). Por tanto, la inferioridad virológica de tratamiento ZDV/3TC/ABC con respecto a los tratamientos basados en EFV coloca esta combinación triple de nucleósidos en un nivel de consideración más bajo aunque no se descarta considerarlo seriamente como opción de tratamiento. Podría resultar útil, por ejemplo, cuando no se puede emplear NNRTI debido a intolerancia o resistencia farmacológica o cuando tratamientos a base de inhibidores de proteasa no se encuentren disponibles.

Particularmente, este tratamiento es una alternativa viable para pacientes que presenten también tuberculosis, cuando se administre al mismo tiempo terapia antirretroviral y terapia para la tuberculosis. De acuerdo con el propósito de estas directrices, se considera al tratamiento de 3 nucleósidos, ZDV/3TC/ABC, como una segunda opción para la terapia inicial en situaciones específicas, por ejemplo, infección activa y simultánea de tuberculosis e infección de VIH-2. También es importante resaltar que el ensayo DART en curso, en el tratamiento de 3000 pacientes que nunca han recibido tratamiento antirretroviral en África, proveerá información adicional crucial en materia de la eficacia del tratamiento ZDV/3TC/ABC, con respecto de los tratamientos ZDV/3TC/TDF y ZDV/3TC/NVP ⁸⁴.

No se debe asumir que todos los tratamientos de 3 NRTI son equiparables, cada combinación triple de NRTI debe ser considerada individualmente. Este aspecto se puede ilustrar mediante el estudio recientemente publicado de la combinación de tenofovir (TDF), lamiduvina (3TC) y abacavir (ABC) que se administró una vez al día y que presentó una alta tasa de falla virológica (49%) y una alta incidencia de mutación K65R; esta mutación le otorga resistencia cruzada a los análogos de nucleósido, excepto en el caso de zidovudina (ZDV) ³¹. De acuerdo con estos datos, se debe evitar esta combinación en específico. De manera similar, en un estudio piloto de 24 pacientes, la combinación tenofovir (TDF), didanosina (ddI) y lamiduvina (3TC) administrada una vez al día produjo una tasa de falla virológica de 91% y una alta

incidencia de mutación K65R ³² . Otro estudio reciente arrojó como resultados una baja eficacia y alta frecuencia de reacciones adversas con el tratamiento estaduvina (d4T), didanosina (ddI) y abacavir (ABC) ³³ . Por tanto, debe evitarse el uso de estas combinaciones.

§ Los medicamentos reunidos en las combinaciones de dosis fija, dentro del contexto de este documento, incluyen productos individuales que han sido creados para cumplir o superar los estándares internacionales de calidad, seguridad y eficacia. En el caso de combinaciones de fármacos cuyos componentes provienen de diferentes laboratorios, los estándares internacionales requieren estudios de bioequivalencia clínica para determinar que estos componentes pueden intercambiarse. Más información sobre la precalificación de antirretrovirales de la OMS en la página de Internet: <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/pilotproc/proc.shtml>

Las combinaciones de dosis fija se basan en el principio de incluir dos o más productos farmacológicamente activos en la misma píldora, cápsula, comprimido o solución.

¶ Los empaques burbuja (coblister pack, según su denominación en inglés) son un grupo de dos o más píldoras, cápsulas o comprimidos que se incluyen en un mismo empaque de plástico o aluminio.

RAZONES PARA CAMBIAR EL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL

Razones para cambiar el tratamiento antiretroviral en adultos y adolescentes

Se podría necesitar cambios en el tratamiento antiretroviral debido a que se presente toxicidad o que no exista respuesta al tratamiento.

En caso de toxicidad . Se relaciona la toxicidad con la ausencia de capacidad de tolerar los efectos colaterales de la medicación y con la posible significativa disergia de un órgano. Se puede realizar un seguimiento clínico de la toxicidad basado en la información proporcionada continuamente por el paciente y de exámenes físicos; se podría incluir un número limitado de pruebas de laboratorio según el específico tratamiento de combinación que es empleado y a las posibilidades de cada entorno de atención sanitaria.

Si se requiere de un cambio de régimen debido a que no existe respuesta al tratamiento, se utilizará un tratamiento de segunda línea. Cuando se identifica la relación de la toxicidad con un fármaco en específico, este último puede ser remplazado con otro fármaco que no tenga los mismos efectos secundarios, por ejemplo, sustituir d4T por ZDV, en caso de anemia; o NVP por EFV, debido a toxicidad del sistema nervioso central o en caso de embarazo.

Dado el limitado número de opciones para las combinaciones de tratamiento antiretroviral disponibles en ambientes de recursos limitados, se recomienda elegir sustituciones de fármacos viables de tal forma que se reduce al mínimo el cambio temprano a nuevos tratamientos alternativos. La Tabla C presenta las opciones de cambio de medicación de primer nivel debido a toxicidad para las cuatro combinaciones de tratamiento que aparecen en la Tabla B. Se recomienda remitir al paciente a centros hospitalarios distritales o regionales en caso de que se ponga en peligro la vida del paciente o en situaciones clínicas más complejas.

Régimen	Toxicidad	Substitución de fármaco
d4T/3TC/NVP	• Neuropatía o pancreatitis relacionada a d4T • Lipoatrofia relacionada a d4T • Severa hepatotoxicidad relacionada a NVP	• Cambio de d4T por ZDV • Cambio de d4T por TDF o ABC ⁽²⁾

	• Exantema severo (aunque no amenaza la vida del paciente) relacionado a NVP • Exantema que amenaza la vida del paciente (epidermolisis bulosa)	• Cambio de NVP por EFV • Cambio de NVP por EFV • Cambio de NVP por IP ⁽¹⁾
ZDV/3TC/NVP	• Intolerancia gastrointestinal persistente o severa toxicidad hematológica relacionada a ZDV • Severa hepatotoxicidad relacionada a NVP • Exantema severo (aunque no amenaza la vida del paciente) relacionado a NVP • Exantema que amenaza la vida del paciente (síndrome Stevens-Johnson o epidermolisis bulosa)	• Cambio de ZDV por EFV • Cambio de NVP por EFV (excepto durante embarazo. En este caso, cambiar por NFV, LPV/r o ABC) • Cambio de NVP por EFV • Cambio de NVP por IP ⁽¹⁾
d4T/3TC/EFV	• Neuropatía o pancreatitis relacionada a d4T • Lipoatrofia relacionada a d4T • Toxicidad persistente del SNC relacionada a EFV	• Cambio de d4T por ZDV • Cambio de d4T por TDF o ABC ⁽²⁾ • Cambio de EFV por NVP
ZDV/3TC/EFV	• Intolerancia gastrointestinal persistente o severa toxicidad hematológica relacionada a ZDV • Toxicidad persistente del SNC relacionada a EFV	• Cambio de ZDV por d4T • Cambio de EFV por NVP

Tabla C

Principales toxicidades potenciales de los tratamientos antirretrovirales de primera línea y recomendaciones para la sustitución de fármacos

(1) Inhibidores de proteasa (IP) pueden ser LPV/r o SQV/r. Se pueden considerar como alternativas IDV/r o NFV (Ver texto).

(2) La sustitución de d4T generalmente no revierte la lipoatrofia, aunque puede tornar más lenta su progresión. Se puede considerar a TDF y ABC como alternativas, aunque su disponibilidad se encuentra actualmente limitada en entornos de recursos limitados. Si no se encuentran disponibles TDF o ABC, ddI o ZDV se pueden considerar como alternativas adicionales.

En caso de que no se presente respuesta al tratamiento. La falta de respuesta al tratamiento puede ser establecida clínicamente con la evaluación del desarrollo de la enfermedad, inmunológicamente mediante el nivel de células CD4, y/o virológicamente a través de la carga viral. Es necesario establecer la diferencia entre la evolución clínica de la enfermedad y el síndrome de reconstitución inmune, este último puede ser observado de manera prematura al iniciar la terapia antiretroviral. Este síndrome se caracteriza por la aparición de síntomas de una enfermedad oportunista unas pocas semanas luego de iniciar la potente terapia antiretroviral en el marco de una inmunodeficiencia avanzada, como una respuesta inflamatoria a una previa infección oportunista subclínica. También es posible que esta reconstitución inmunológica pueda conllevar al desarrollo la aparición atípica de algunas infecciones oportunistas.

Se presentan los criterios clínicos y del nivel de células CD4 relacionados con la falta de respuesta al tratamiento en la Tabla D. Se recomienda que los programas empleen, en primer lugar criterios clínicos, y cuando se encuentren disponibles, criterios de acuerdo con el nivel de células CD4 para establecer que no se ha presentado respuesta al tratamiento, ya que las pruebas de carga viral generalmente no se encuentran disponibles en entornos de recursos limitados.

Igualmente, las pruebas de resistencia al fármaco no formarán parte de la rutina del cuidado clínico en ambientes de recursos limitados en el futuro cercano, es por ello que no se les incluye en estas recomendaciones. Sin embargo, se debe reconocer que en los países desarrollados, la falta de respuesta al tratamiento podría ser detectada únicamente mediante criterios clínicos y/o basados en el nivel de células CD4. Esto ofrece una mayor oportunidad para que las mutaciones resistentes a los fármacos evolucionen antes de que se realice el cambio en el régimen de tratamiento. Este hecho puede comprometer el componente NRTI del tratamiento alternativo a través de la resistencia cruzada del tipo de fármaco (Ver Sección VII).

Signos clínicos de la falta de respuesta al tratamiento	Criterios del nivel de células CD4 que indican la falta de respuesta al tratamiento
• Aparición de nuevas infecciones oportunistas o de malignidad, lo que se traduce como una evolución clínica de la enfermedad. Estos síntomas deben diferenciarse del síndrome de reconstitución inmune que puede presentarse en los primeros 3 meses del tratamiento antirretroviral ⁽¹⁾. Este síndrome no indica la falta de respuesta al tratamiento y la infección oportunista debe ser tratada según lo acostumbrado, sin realizar cambios en el régimen antirretroviral. • Reaparición de infección oportunista ⁽²⁾. • Inicio o reaparición de las condiciones del Estadio III de la OMS, que incluyen peso, pero no se restringen a consumo y desgaste corporal, diarrea crónica de etiología desconocida, fiebre prolongada de etiología desconocida, infecciones bacterianas invasivas recurrentes, o candidiasis mucosal recurrente/persistente.	• Nivel de células CD4 que corresponde al nivel inicial antes de administrar el tratamiento o a un nivel mucho menor, sin que exista una infección concomitante que explique esta disminución transitoria del nivel de células CD4. • Descenso mayor del 50% del nivel de células CD4 con respecto al nivel máximo alcanzado durante el tratamiento, sin que exista una infección concomitante que explique esta disminución transitoria del nivel de células CD4 ⁽³⁾.

Tabla D

Consideraciones clínicas y del nivel de células CD4 para determinar que no existe respuesta al tratamiento en adultos y adolescentes seropositivos

(1) El síndrome de reconstitución inmune se caracteriza por la aparición de síntomas de enfermedades oportunistas unas pocas semanas después de iniciar la potente terapia antirretroviral en el caso de inmunodeficiencia avanzada, como una respuesta inflamatoria a una infección oportunista subclínica previa. También es posible que esta reconstitución inmunológica pueda conllevar a la aparición atípica de infecciones oportunistas.

(2) La reaparición de tuberculosis no es evidencia de la progresión de la enfermedad de VIH, ya que se puede presentar la infección nuevamente. Es necesario realizar evaluaciones clínicas.

(3) Si el paciente es asintomático y la falta de respuesta al tratamiento se determinó sólo mediante los criterios del nivel de células CD4, se debe considerar el realizar una nueva prueba del nivel de células CD4 para confirmar que no existe respuesta al tratamiento si se dispone de los recursos necesarios.

SEGUIMIENTO CLÍNICO Y DE LABORATORIO

La OMS recomienda que en entornos de recursos limitados la evaluación clínica básica antes de iniciar la terapia antirretroviral debe incluir documentación de la historia médica del paciente, identificación de enfermedades presentes o pasadas relacionadas con el VIH y de condiciones médicas que se presenten al mismo tiempo que la infección del VIH, tales como tuberculosis o embarazo, que pueden influir en el momento de inicio y en la elección del tratamiento antirretroviral, y síntomas físicos presentes. La tuberculosis activa debe ser tratada de acuerdo a los programas nacionales de control de esta enfermedad.

Con el propósito de facilitar que el uso de la terapia antirretroviral aumente y se masifique en entornos de recursos limitados, la OMS ha establecido recomendaciones de seguimiento para los niveles hospitalarios de centros primarios de salud (nivel 1), hospitales distritales (nivel 2), y centros regionales de referencia de pacientes (nivel 3) (Tabla E). La OMS reconoce la importancia del seguimiento de laboratorio para la eficacia y seguridad del tratamiento, pero no desea establecer restricciones en la infraestructura con respecto a la realización de estas pruebas que limiten inapropiadamente el esfuerzo del aumento y masificación de la terapia antirretroviral.

Nivel de centros asistenciales primarios (nivel 1)	Nivel de hospitales distritales (nivel 2)	Nivel de centros asistenciales regionales de referencia de pacientes (nivel 3)
Prueba rápida de anticuerpos al VIH	Prueba rápida de anticuerpos al VIH	Prueba rápida de anticuerpos al VIH
Hemoglobina (si se considera el uso de ZDV) ⁽²⁾	Ensayo para solventar prueba rápida de anticuerpos al VIH imprecisa mediante un segundo procedimiento serológico	Cuenta sanguínea completa y diferencial
Prueba de embarazo ⁽⁴⁾	Cuenta sanguínea completa y diferencial	Nivel de células CD4+ ⁽³⁾
Frotis de esputo para detectar tuberculosis (si no se dispone de microscopia)	Nivel de células CD4+ ⁽³⁾	Química completa serológica (incluyendo pero no limitándose a electrolitos, función renal, enzimas hepáticas, lípidos)
	Alanina aminotransferasa	
	Prueba de embarazo ⁽⁴⁾	Prueba de embarazo ⁽⁴⁾
	Frotis de esputo para detectar tuberculosis	Frotis de esputo para detectar tuberculosis
		Prueba de carga viral ⁽⁵⁾

Tabla E
Recomendaciones para las pruebas de laboratorio disponibles en diferentes niveles asistenciales

durante el seguimiento del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados ⁽¹⁾

(1) En esta tabla sólo se consideran las pruebas apropiadas para el adecuado seguimiento de la toxicidad, la eficacia y las dos condiciones concomitantes predominantes de la terapia antirretroviral (embarazo y tuberculosis). No se plantea que este seguimiento sea exhaustivo si se le compara con otras pruebas de diagnóstico que son importantes para el cuidado integral de pacientes con VIH. Otros recursos están disponibles en lo que concierne a estas recomendaciones.

(2) En centros asistenciales primarios donde no se disponga de laboratorios o donde no exista una hemoglobinometría de laboratorio, se puede usar la escala de color de hemoglobina de la OMS conjuntamente con los signos clínicos para evaluar la anemia (Más detalles en la página de Internet www.who.int/bct/).

(3) Aumentar y masificar la terapia antirretroviral, según la estrategia de la OMS “3 millones para el 2005” (Ver estas pautas también), no requiere que exista uniformidad en las pruebas de células CD4 pero la OMS trabajará con los Estados miembros para hacerlo realidad debido a la utilidad de esta prueba en el seguimiento del paciente.

(4) No se debe administrar efavirenz (EFV) a mujeres en edad fértil a menos de que se asegure una adecuada contracepción, ni a mujeres en el primer o segundo trimestre de embarazo.

Esta sección trata el seguimiento clínico básico y de laboratorio indicado para las recomendaciones de tratamientos de primera línea de la OMS que aparecen en la Tabla B. Estas recomendaciones están diseñadas para ser aplicadas en los niveles correspondientes a centros asistenciales de la comunidad y/o hospitales distritales que obren en concierto con el respaldo de centros regionales de referencia de pacientes. Es necesario que los gerentes de los programas nacionales que trabajen con la OMS para aplicar la estrategia de “3 millones para el 2005” establezcan políticas nacionales específicas con respecto a cómo y dónde se va a tomar la decisión de iniciar el tratamiento individualmente en pacientes. De igual manera, se deben decidir las interacciones específicas de los niveles de sistema de asistencia médica que sirvan para llevar a niveles máximos la eficacia y la seguridad de la terapia antirretroviral para cada programa nacional.

Las evaluaciones clínicas y de laboratorio son consideraciones que se deben tomar en cuenta en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral. Muchos estudios clínicos realizados en países desarrollados y en países en desarrollo han demostrado una significativa relación entre el nivel total de linfocitos y el nivel de células CD4 en pacientes sintomáticos ⁴⁻⁹. Por lo tanto, aunque no se cuente con la prueba de células CD4, se pueden emplear otras pruebas sencillas como la de la hemoglobina y la del nivel total de linfocitos como indicadores de laboratorio para iniciar la HAART (Highly Active Antirretroviral Therapy) en entornos de recursos limitados. Para las cuatro recomendaciones de tratamiento de primera línea, la evaluación clínica inicial es la misma y debe incluir:

- Determinar la fase de la enfermedad del VIH.
- Establecer la existencia de condiciones médicas concomitantes (por ejemplo, tuberculosis, embarazo, enfermedades psiquiátricas importantes).
- Especificar las medicaciones concomitantes, incluyendo tratamientos tradicionales.
- Establecer el peso del paciente.
- Evaluar al paciente, para determinar que se encuentra en condiciones de iniciar el tratamiento.

La evaluación clínica, una vez iniciado el tratamiento, debe incluir:

- Evaluar los signos de toxicidad posible a los fármacos (Ver Tabla D)
- Evaluar el cumplimiento del tratamiento.
- Evaluar que el paciente ha respondido al tratamiento.

- Establecer el peso del paciente.
- Tomar en cuenta las consideraciones de seguimiento básico de laboratorio (Ver Tabla F).

Tratamiento	Evoluciones de laboratorio al iniciar el tratamiento	Evaluaciones durante el tratamiento
d4T/3TC/NVP	Nivel de células CD4 deseable pero no es un requisito	Determinación directa de síntomas toxicidad mediante alanina aminotransferasa Nivel de células CD4 cada 6 a 12 meses para determinar eficacia, si se dispone de esta prueba
ZDV/3TC/NVP	Hemoglobina recomendable Cuenta sanguínea completa, nivel de células CD4 deseable pero no es un requisito	Determinación directa de síntomas toxicidad mediante hemoglobina, linfocitos, alanina aminotransferasa Nivel de células CD4 cada 6 a 12 meses para determinar eficacia, si se dispone de esta prueba
d4T/3TC/EFV	Prueba de embarazo obligatoria Nivel de células CD4 deseable pero no es un requisito	Prueba directa de síntomas de toxicidad que no esté incluida en las pruebas rutinarias para determinar toxicidad Nivel de células CD4 cada 6 a 12 meses para determinar eficacia, si se dispone de esta prueba
ZDV/3TC/EFV	Prueba de embarazo obligatoria Hemoglobina recomendable Nivel de células CD4 y hematología completa deseable pero no es un requisito	Determinación directa de síntomas toxicidad mediante hemoglobina, linfocitos Nivel de células CD4 cada 6 a 12 meses para determinar eficacia, si se dispone de esta prueba

Tabla F

Seguimiento básico de laboratorio para las recomendaciones de tratamiento antiretroviral de primera línea en centros asistenciales primarios (nivel 1) y en hospitales distritales (nivel 2)

Necesidad de aumentar y masificar las pruebas de laboratorio

La OMS reconoce las restricciones actuales en las pruebas de laboratorio en entornos de recursos limitados, y la estrategia “3 millones para el 2005” está diseñada para realizar progresos con los recursos disponibles hoy en día. La OMS trabajará con los Estados miembros y con los fabricantes de pruebas diagnósticas para aumentar la infraestructura de laboratorio a nivel nacional para hacer posible que se disponga de manera uniforme de la prueba de células CD4, que exista una mayor disponibilidad de pruebas automáticas de hematología y química de sangre, y que se disponga a nivel regional de la

prueba de carga viral. Para lograr estos objetivos se requieren metodologías uniformes y rentables a nivel nacional así como asegurar el suministro de reactivos y mantenimiento de equipos.

OPCIONES DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE SEGUNDA LÍNEA

Opciones de tratamiento antirretroviral en caso de que el paciente no responda a combinaciones de tratamiento de primera línea en adultos y adolescentes

La OMS recomienda que se cambie el régimen antirretroviral por completo de una combinación de tratamiento de primera línea a otra de segunda línea en caso de que el paciente no responda al tratamiento. El tratamiento de segunda línea deberá utilizar fármacos que mantengan la actividad en contra de la cepa del virus del paciente y debe incluir, de manera ideal, al menos tres fármacos nuevos, con por lo menos uno de ellos de una nueva clase de fármacos, para aumentar las probabilidades de éxito del tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de resistencia cruzada.

La Tabla G presenta los regimenes de segunda línea que se podrían considerar en adolescentes y adultos para los tratamientos de primera línea identificados en la Tabla B. Cuando se utilice (d4T o ZDV) + 3TC como parte del tratamiento de primera línea, la resistencia cruzada del nucleósido podría comprometer la potencia de los componentes duales de nucleósido alternativos del tratamiento de segunda línea, en particular cuando se presente falla virológica por largo tiempo. En este caso se debe contar con opciones alternativas empíricas que ofrezcan la mayor actividad antiviral posible. Dada la resistencia cruzada que existe entre d4T y ZDV, los tratamiento de segunda línea que podrían ofrecer una mayor actividad antiviral incluyen TDF/ddI o ACB/ddI. Los problemas de costo y de hipersensibilidad al fármaco de ABC estarían aun presentes, y el alto nivel de resistencia simultánea para ZDV/3TC también le confiere una susceptibilidad menor al ABC.

El efecto del TDF puede ser afectado por mutaciones múltiples de análogo de nucleósido, aunque con frecuencia mantiene actividad contra cepas virales resistentes a nucleósidos. Se administra TDF una vez al día, como el ddI, lo que le brinda un atractivo. El TDF eleva los niveles de ddI en la sangre, por lo que la dosis de este ultimo debe ser reducida cuando estos dos fármacos, TDF y ddI, se administren conjuntamente para reducir el riesgo de toxicidad asociada al ddI (por ejemplo, neuropatía y pancreatitis).

Dado que casi cualquier componente nucleósido de segunda línea posee un potencial disminuido, se prefiere el uso de inhibidores de proteasa estimulados por ritonavir (RTV-IP), lopinavir (LPV)/r, saquinavir (SQV)/r, o indinavir (IDV)/r, antes que el uso de nelfinavir (NFV) en tratamientos de segunda línea debido a la potencia de los primeros ²⁶.

El NFV puede ser considerado como una alternativa para el componente de inhibidor de proteasa (IP), si no se dispone de un IP estimulado por ritonavir, no se garantiza que los fármacos se mantengan refrigerados, o si existe alguna contraindicación clínica para el uso de otro IP. A pesar de ser considerado una potente opción, IDV/r esta asociado con substanciales efectos colaterales renales y debe ser también considerado como una alternativa. Como se menciono anteriormente, el papel de la disponibilidad de ATV/r en los países desarrollados no puede ser detallada completamente en este momento.

Cuando no se presenta respuesta con	Cambiar a

d4T o ZDV más 3TC más NVP o EFV	TDF o ABC más ddI ⁽¹⁾ más LVP/r o SQV/r ⁽²⁾
---	---

Tabla G

Recomendaciones para tratamientos de segunda línea en adultos y adolescentes cuando no se presenta respuesta a los tratamientos antirretrovirales de primera línea

(1) La dosis de ddI debe ser reducida de 400 mg a 250 mg cuando se administre conjuntamente con TDF.

(2) Se necesita mantener bajo refrigeración a LPV/r y SQV/r. Se puede considerar a NFV como alternativa en entornos de recursos limitados cuando no se puedan mantener los fármacos refrigerados

Si el paciente no responde a un tratamiento de primera línea basado en inhibidores de proteasa (IP), la elección del tratamiento alternativo depende de la razón para la elección inicial del tratamiento basado en IP, en lugar de un tratamiento basado en un NNRTI. Si esta razón era la sospecha de resistencia al NNRTI o de infección de VIH-2, entonces la elección del tratamiento alternativo no es sencilla. Por tanto, las opciones dependen de las restricciones impuestas por las circunstancias específicas del paciente, la falta de prueba de resistencia al fármaco para tratamiento individualizado, y el limitado número de formulaciones disponibles que un determinado país pueda tener.

La elección de un tratamiento alternativo resulta mucho más sencilla cuando el paciente no responde con un tratamiento de primera línea basado en tres NRTI, debido a que se ha prescindido de dos importantes tipos de fármacos, los NNRTI y los inhibidores de proteasa (IP). En consecuencia, se puede considerar un tratamiento RTV-IP + NNRTI +/- alternativo NRTI (por ejemplo, ddI y/o TDF de acuerdo a la disponibilidad de los fármacos).

CONSIDERACIONES PARA CATEGORÍAS ESPECÍFICAS DE PACIENTES: MUJERES EN EDAD FÉRTIL O EMBARAZADAS Y NIÑOS

A. Mujeres en edad fértil o embarazadas

El principio guía para el tratamiento de mujeres en edad fértil o embarazadas es que las decisiones terapéuticas se deben basar únicamente en la necesidad e idoneidad de la terapia antirretroviral como se señala en la Sección III (Cuándo iniciar la terapia antirretroviral). Las especiales circunstancias del embarazo y/o de la lactancia materna conllevan a un mayor número de problemas con respecto a la toxicidad entre madre e hijo, la elección del fármaco antirretroviral, y la prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo. Se deben resolver estos problemas para garantizar el óptimo tratamiento que preserve la salud de la madre.

Por tanto, la recomendación como tratamiento de primera línea de la OMS para este subgrupo de pacientes es: (d4T o ZDV) + 3TC + NVP

La elección de la terapia antirretroviral para mujeres en edad fértil debe tomar en consideración la posibilidad de que los fármacos antirretrovirales puedan ser administrados durante el primer trimestre de embarazo, antes de la detección del mismo y durante el periodo más importante de desarrollo de los

órganos fetales. De esta manera, se debe evitar el uso de EFV en este tipo de mujeres debido a su potencial teratogénico.

Las mujeres que reciben tratamiento antirretroviral y no desean quedar embarazadas deben emplear métodos contraceptivos efectivos y apropiados para reducir las posibilidades de embarazo no deseado. Si se garantiza el uso de una contracepción efectiva, EFV puede ser una opción viable como componente NNRTI del tratamiento. Si las mujeres se encuentran bajo tratamiento antirretroviral que incluye a EFV como parte del régimen y resultan embarazadas, deben continuar el tratamiento, aunque deben discontinuar el uso de EFV y reemplazarlo por NVP si la mujer se encuentra en el primer o segundo trimestre de embarazo.

Se recomienda iniciar la terapia antirretroviral en mujeres embarazadas luego del primer trimestre, no obstante, si la paciente embarazada se encuentra gravemente enferma, el beneficio de un temprano tratamiento adquiere una clara y mayor importancia con respecto a cualquier posible riesgo para el feto; por ende, en estos casos, el tratamiento antirretroviral debe ser iniciado de inmediato, incluso durante el primer trimestre de embarazo.

Además, se debe evitar la combinación de los dos NRTI d4T y ddI durante el embarazo y emplearla únicamente cuando no exista otra alternativa, debido a que existe un mayor riesgo potencial de acidosis láctica de esta combinación en mujeres embarazadas. La toxicidad sintomática hepática asociada al NVP o una grave toxicidad evidenciada a través de erupción, a pesar de no ser frecuentes, se observan más en mujeres que en hombres, y presentan una mayor probabilidad de aparecer en mujeres con un alto nivel de células CD4 (>250/ml) ⁵⁴⁻⁵⁷. Aunque se han registrado casos de este tipo de toxicidad en mujeres embarazadas ^{58,59}, se desconoce si en realidad el embarazo aumenta la predisposición a estas clases de toxicidad.

Un aspecto importante que se ha evidenciado en los últimos dos años es el posible impacto de la profilaxis de nevirapina (NVP) en la prevención de la transmisión de VIH de madre a hijo durante el posterior tratamiento de la madre y el infante afectado. Este hecho ha surgido debido a que la mutación puntual sencilla está asociada con la resistencia al NVP. Se han detectado en plasma viral mutaciones asociadas a la resistencia al fármaco NNRTI en aproximadamente 20% de las mujeres que recibieron una dosis profiláctica sencilla de NVP durante la sexta semana posparto. Se han observado tasas mucho más altas de virus mutante (67%) durante la sexta semana posparto en mujeres que recibieron dos dosis de NVP, en lugar de una dosis sencilla, para prevenir la transmisión de VIH de madre a hijo ^{60,62}. Además, la resistencia al NVP puede desarrollarse incluso en mujeres que reciben fármacos antirretrovirales adicionales en el caso de que en ellas se detecte replicación viral en el momento de la administración de la dosis sencilla de NVP; se observó resistencia genotípica al NVP a las 6 semanas posparto en 15% de las mujeres que recibieron una dosis sencilla de NVP y en quienes recibieron solo ZDV o una combinación de fármacos antirretrovirales durante el embarazo e intraparto ^{63,64}.

De manera similar, la resistencia al 3TC esta también asociada con una mutación sencilla. En un estudio donde se agregó 3TC a la terapia de ZDV en mujeres durante la 32ª semana de embarazo en Francia, se observó la mutación M184V de resistencia al 3TC a las seis semanas posparto en 39% de las mujeres ⁶¹; se detectó también la resistencia al 3TC durante la 1 semana posparto en 12% de las mujeres que recibieron un tratamiento de 4 semanas de ZDV/3TC para prevenir la transmisión de VIH de madre a hijo en el estudio PETRA ⁶⁵. No se observó resistencia al ZDV o al 3TC con el tratamiento ZDV/3TC durante la primera semana posparto en el estudio SAINT en Sudáfrica ^{62,65}.

No se posee información en cuanto a las consecuencias clínicas de la selección de estas mutaciones resistentes con respecto a la respuesta a posteriores/futuras terapias antirretrovirales por parte de las

mujeres o de sus hijos infectados. Si bien estas mutaciones se debilitan a medida que transcurre el tiempo, ellas permanecen sin duda alguna en subpoblaciones virales menores, y tienen el potencial de aparecer nuevamente si se administra un tratamiento que incluya 3TC u otro NNRTI. Estudios presentes intentan dilucidar si la dosis profiláctica sencilla de NVP compromete la subsiguiente terapia altamente activa (HAART) con regímenes basados en NNRTI. Esta es una de las interrogantes operacionales mas apremiantes que los investigadores enfrentan y que deben esclarecer a través de estudios clínicos realizados apropiadamente.

Hasta que se disponga de datos definitivos que respondan estas interrogantes, se debe considerar como tratamiento para mujeres que han recibido previamente una dosis profiláctica sencilla de NVP o 3TC para prevenir la transmisión de VIH de madre a hijo los tratamientos basados en NNRTI y no se le debe negar a estas mujeres el acceso a tratamientos que las mantengan con vida.

Varios programas nacionales ya están considerando usar la terapia de combinación triple de corto tiempo para prevenir la transmisión de VIH de madre a hijo en mujeres que aun no requieren de tratamiento para el VIH, y detener la terapia posparto si las mujeres no necesitan continuar con la terapia. El uso de una terapia de combinación altamente activa en tales situaciones debe prevenir la aparición de resistencia a los fármacos y puede ser sumamente efectivo para reducir la transmisión perinatal de VIH. Sin embargo, esta intervención también expone a la madre y al feto a posible toxicidad a los fármacos en casos donde no se requiera tratamiento para asegurar/mantener la salud de la madre. Se están llevando a cabo estudios clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de este enfoque para la mujer y el niño, particularmente para prevenir la transmisión de VIH de madre a hijo durante la lactancia.

Si se prefiere durante el embarazo un tratamiento basado en un inhibidor de proteasa (IP), en lugar de un tratamiento basado en un NNRTI, SQV/r o NFV son opciones razonables dada la seguridad que han mostrado en el embarazo. Es importante destacar que los IP pueden disminuir las concentraciones sanguíneas de los anticonceptivos orales por lo que las mujeres que reciban estos fármacos deben emplear métodos contraceptivos adicionales o alternativos (por ejemplo, el uso reiterado de preservativos) para evitar el embarazo.

Se reconoce que la dificultad que estas provisiones imponen, desde el punto de vista de la aplicación, es considerable. Se desconoce si el uso de preparaciones, como la inyección depot de acetato de medroxiprogesterona que ofrecen niveles sanguíneos hormonales más altos que los anticonceptivos orales, tendrían la eficacia contraceptiva comprometida; estudios que están por realizarse evaluarían las interacciones entre el acetato de medroxiprogesterona y específicos fármacos IP y NNRTI. El efecto de fármacos NNRTI en las concentraciones sanguíneas de contraceptivos orales no está bien determinado, aunque probablemente sea menor que el efecto de los IP. De esta manera, idealmente, mujeres que reciban fármacos NNRTI, en particular EFV, deben utilizar además de los métodos anticonceptivos orales otros métodos contraceptivos adicionales o alternativos.

B. Niños

Cuándo iniciar la terapia antirretroviral en niños

Debido a la dificultad para realizar el diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en niños menores de 18 meses a causa de la persistencia de anticuerpos de la madre, por lo que se requiere de pruebas virológicas para realizar el diagnóstico definitivo del VIH en este grupo de edad, las recomendaciones de la OMS para iniciar la terapia antirretroviral en niños se presentan en categorías de acuerdo a la edad y la disponibilidad de pruebas virológicas para realizar el diagnóstico (Tabla H).

Cuando se pueda realizar la prueba de células CD4, se recomienda el uso del porcentaje de células CD4, en lugar del nivel absoluto de células CD4, para decidir sobre el uso del tratamiento antirretroviral en

niños debido a que el porcentaje de células CD4 varía menos con la edad (Apéndice B) ⁴¹⁻⁴³. La OMS alienta fuertemente el desarrollo de pruebas que se puedan realizar en entornos de recursos limitados y que proporcionen un temprano diagnóstico de la infección por VIH en niños; la disponibilidad de este tipo de pruebas es crítica para el diseño de mejores recomendaciones para iniciar el tratamiento en lactantes.

Para niños seropositivos menores de 18 meses, la OMS recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral si:

- El niño evidencia infección comprobada virológicamente, ya sea mediante el ensayo de reacción en cadena de polimerasa del ADN de VIH, ensayo de ARN de VIH, prueba para el antígeno p24 disociado del complejo inmune, y posee:
 - a. Estadío Pediátrico III de VIH de la OMS (por ejemplo, VIH clínico) (Apéndice C), independientemente del porcentaje de células CD4; o
 - b. Estadío Pediátrico II de VIH de la OMS (Apéndice C), considerando el uso del porcentaje de células CD4 <20% para tomar la decisión; o
 - c. Estadío Pediátrico I de VIH de la OMS (por ejemplo, paciente asintomático) (Apéndice E) y porcentaje de células CD4 <20% (niños asintomáticos [Estadío I de la OMS] sólo deben someterse a tratamiento si se puede realizar las pruebas de células CD4)
- Si no se dispone de pruebas virológicas que confirmen el estado de la infección por VIH, pero se cuenta con prueba de células CD4, la OMS recomienda que se puede iniciar la terapia antirretroviral en niños seropositivos que presenten el Estadío II o III de VIH de la OMS y que posean un porcentaje de células CD4 <20%. En tales casos, la prueba de anticuerpos al VIH debe repetirse cuando el niño llegue a la edad de 18 meses para confirmar de manera definitiva que está infectado por VIH. Sólo los niños en los que se confirme la infección por VIH deben continuar con el tratamiento antirretroviral.

Para niños seropositivos de 18 meses de edad o mayores de 18 meses, la OMS recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral si:

- Estadío Pediátrico III de VIH de la OMS (por ejemplo, VIH clínico) (Apéndice C), independientemente del porcentaje de células CD4; o
- Estadío Pediátrico II de VIH de la OMS (Apéndice E), considerando el uso del porcentaje de células CD4 <15% para tomar la decisión; o
- Estadío Pediátrico I de VIH de la OMS (por ejemplo, paciente asintomático) (Apéndice E) y un porcentaje de células CD4 <15%.

Se debe destacar que los lactantes corren el riesgo de infectarse por VIH durante el completo período de lactancia, y que pruebas negativas de anticuerpos o virológicas a una edad determinada no excluyen la posibilidad de que el niño pueda infectarse por VIH posteriormente al seguir siendo alimentado con leche materna.

Como sucede en adultos infectados por VIH, el nivel total de linfocitos presenta una correlación significativa con el riesgo de mortalidad en niños infectados por VIH ^{44,45}. El riesgo de mortalidad es 20% mayor para niños menores de 18 meses con un nivel total de linfocitos <2.500/mm³, y para niños de edad =18 meses con un nivel total de linfocitos <1.500/mm³. Por tanto, en los casos donde no se cuente con una evaluación del nivel total de linfocitos como una indicación alternativa para el tratamiento de niños con infección documentada por VIH y que presenten los síntomas de la enfermedad (Estadíos Pediátricos II o III de la OMS). De igual manera, se debe confirmar un resultado anormal obtenido en las

pruebas del número total de linfocitos o del nivel de células CD4 con una segunda prueba antes de tomar cualquier decisión relacionada con el tratamiento, aunque se reconoce que esto no sea siempre posible.

La OMS reconoce que el actual sistema de fases de la infección del VIH en niños fue desarrollado hace algunos años, y que muchos de los síntomas clínicos de los Estadios Pediátricos II o III no son específicos para la infección por VIH y que podrían de manera significativa solapar los síntomas observados en niños que no estén infectados por VIH en entornos de recursos limitados. Una vez aceptada esta limitación, la OMS ha comenzado a planificar una consulta con expertos pediatras para revisar este sistema de clasificación en 2004. Sin embargo, entretanto, el uso de esta clasificación de la enfermedad del VIH de la OMS (Ver Apéndice F) puede resultar útil para definir los parámetros para definir la terapia antirretroviral en entornos de recursos limitados, a pesar de que pueda ser apropiado adaptar la clasificación de acuerdo a los programas de cada país.

Por otra parte, no se ha cuantificado el ingreso de la mayoría de antirretrovirales en la leche materna durante el período de lactancia. A pesar de que se conoce que algunos antirretrovirales, tales como la nevirapina (NVP), están presentes en la leche materna, la concentración y la cantidad del fármaco que sería ingerido por el lactante no alcanzaría niveles terapéuticos. Es de esta forma que si un lactante enfermo necesita tratamiento antirretroviral (Tabla H), se debe iniciar la administración de antirretrovirales en dosis pediátricas estándar independientemente del hecho de que la madre reciba o no tratamiento antirretroviral. Lactantes infectados por VIH cuyas madres reciben tratamiento antirretroviral, podrían ingerir niveles subterapéuticos de algunos fármacos antirretrovirales, y este hecho podría conllevar que el virus del niño desarrolle resistencia farmacológica. Se desconoce si se deben administrar antirretrovirales durante el período de lactancia a niños con infección documentada por VIH, que no requieren tratamiento antirretroviral y que poseen madres que sí reciben este tratamiento; se necesita continuar con las investigaciones clínicas para dilucidar este interrogante.

Prueba de células CD4	Edad	Prueba diagnóstica de VIH	Recomendaciones terapéuticas
	<18 meses	No se dispone de prueba virológica para el VIH pero el lactante es seropositivo (Nota: se debe repetir la prueba de anticuerpos contra el VIH a la edad de 18 meses para obtener diagnóstico definitivo de la infección)	Estadios Pediátricos II y III de la OMS con porcentaje de células CD4 <20% ⁽¹⁾
Disponible		Prueba virológica para el VIH positiva ⁽²⁾	Estadio Pediátrico III de la OMS (SIDA) (Apéndice F), independientemente del porcentaje de células CD4 Estadio Pediátrico II la OMS (Apéndice F), considerando el uso del porcentaje de células CD4 <20% para la toma de decisión ^(1,3)

			Estadio Pediátrico I de la OMS (paciente asintomático) (Apéndice F) con nivel de células CD4 <20% ^(1,4)
	=18 meses	Seropositivo para los anticuerpos contra el VIH	Estadio Pediátrico III de la OMS, independientemente del porcentaje de células CD4 Estadio Pediátrico II la OMS, considerando el uso del porcentaje de células CD4 <15% para la toma de decisión ^(1,3) Estadio Pediátrico I de la OMS con nivel de células CD4 <15% ^(1,4)
	<18 meses	No se dispone de prueba virológica para el VIH pero el lactante es seropositivo	No se recomienda tratamiento ⁽⁵⁾
No disponible		Prueba virológica para el VIH positiva	Estadio Pediátrico III de la OMS, independientemente del nivel total de linfocitos Estadio Pediátrico II la OMS, considerando el uso del nivel total de linfocitos <2.500/mm ³ para la toma de decisión ⁽⁶⁾
	=18 meses	Seropositivo para los anticuerpos contra el VIH	Estadio Pediátrico III de la OMS, independientemente del nivel total de linfocitos Estadio Pediátrico II la OMS, considerando el uso del nivel total de linfocitos <1.500/mm ³ para la toma de decisión ⁽⁶⁾

Tabla H

Recomendaciones para iniciar el tratamiento antirretroviral en niños

(1) Un porcentaje de células CD4 <20% corresponde a un nivel absoluto de células CD4 de aproximadamente <1.000/mm³ para niños de menos de 12 meses y de <750/mm³ para niños entre 12 a 18 meses; un porcentaje de células CD4 <15% corresponde a <500/mm³ para niños de 1 a 5 años, y <200/mm³ para niños mayores de 6 años.

(2) Pruebas de amplificación de PCR de ADN del VIH o de ARN del VIH o prueba del antígeno p24

disociado del complejo inmune.

(3) Se recomienda el porcentaje de células CD4 para la necesidad de tratamiento inmediato.

(4) Si el niño es asintomático y se inicia el tratamiento en base a criterios del nivel de células CD4, se debe considerar realizar una prueba de confirmación del nivel de células CD4 si se cuenta con los recursos.

(5) Muchos de los síntomas clínicos de los Estadios Pediátricos II y III del VIH de la OMS no son específicos para la infección por VIH y solapan significativamente los síntomas observados en niños que no están infectados por VIH en entornos de recursos limitados.

(6) El nivel total de linfocitos de $<2.500/\text{mm}^3$ para niños de <18 meses o $<1.500/\text{mm}^3$ para niños ≥ 18 meses de edad puede sustituir el porcentaje de células CD4, cuando esta última prueba no se encuentre disponible y cuando existan síntomas de VIH. Se desconoce la utilidad del nivel total de linfocitos en niños asintomáticos. En consecuencia, si no se cuenta con pruebas de células CD4, niños seropositivos (Estadio Pediátrico I de la OMS) no deben recibir tratamiento debido a que no existe actualmente ningún otro indicador confiable disponible en entornos fuertemente limitados en recursos.

Recomendaciones de tratamiento antirretroviral de primera línea para niños

Estudios de la terapia altamente activa (HAART), que emplea muchos y diversos potentes regímenes antirretrovirales en niños, demuestran mejoras similares en morbilidad, mortalidad e indicadores alternativos ^{46,47}. Se deben ajustar las dosis de los fármacos a medida que el niño crece, para evitar el riesgo de administrar una dosis que se encuentre por debajo de los niveles correctos de tratamiento y para prevenir el desarrollo de resistencia; por tanto las dosis en los niños se deben determinar ya sea de acuerdo al área de superficie corporal o al peso.

La estandarización de las dosis es importante para que el personal que posee poca experiencia pueda distribuir y administrar de manera segura dosis correctas, y en consecuencia sería conveniente proporcionar a los trabajadores asistenciales tablas de dosis de fármacos que se determinen a partir del peso del paciente; estas tablas pueden variar de una localidad a otra de acuerdo a los antirretrovirales y a las formulaciones de antirretrovirales disponibles en cada país.

Para mejorar el cumplimiento del tratamiento, los regímenes elegidos para niños deben tomar en cuenta los antirretrovirales y las formulaciones que serían usados por los padres para tratar que coincidan las horas de administración de los fármacos, y si es posible, permitir que padres e hijos utilicen los mismos fármacos.

La OMS reconoce la necesidad de ofrecer ayuda a países en desarrollo mediante la inclusión de estas tablas de dosis en manuales de formación para aplicar los programas antirretrovirales in situ. Hasta que exista un consenso para estas tablas durante 2004, muestras de tablas empleadas por algunos pediatras estarían disponibles a petición de quienes las requieran.

Algunos de los antirretrovirales disponibles para adultos se encuentran también disponibles para niños con formulaciones pediátricas específicas. Sin embargo, formulaciones apropiadas para el uso de lactantes que no pueden tragar comprimidos o cápsulas enteras no se encuentran actualmente ampliamente disponibles en entornos de recursos limitados. Para algunos antirretrovirales, se dispone de cápsulas y comprimidos en dosis lo suficientemente bajas como para permitir dosis precisas en niños [por ejemplo, cápsulas de estaduvina (d4T) de 15, 20 y 30 mg, comprimidos ranurados de nevirapina (NVP) que pueden ser fraccionados por la mitad o triturados], y se ha evaluado en niños la farmacocinética de comprimidos que pueden ser triturados y de contenidos de cápsulas que pueden ser añadidos a alimentos o bebidas. No obstante, muchos fármacos no poseen formulaciones sólidas en dosis apropiadas para uso pediátrico y algunas formulaciones sólidas no poseen todos los componentes de sus fármacos distribuidos de manera equitativa en los comprimidos, por ejemplo, la dosis fija de

zidovudina (ZDV) y lamivudina (3TC). El uso de comprimidos que necesiten ser fraccionados, particularmente los comprimidos no ranurados, puede producir que se administren dosis menores o superiores a la dosis correcta, necesaria para el niño, hecho que puede aumentar el riesgo de resistencia o toxicidad y, por otra parte, la dosis no puede ser ajustada fácilmente a medida que el niño crece.

Sin embargo, la OMS admite que hasta el momento en que se disponga ampliamente de las formulaciones apropiadas, el uso de fracciones de formulaciones sólidas para adultos de los antirretrovirales, a pesar de estar por debajo del nivel óptimo de tratamiento podría ser la única forma para que un niño gravemente enfermo reciba tratamiento en estos momentos, y que este uso debe ser considerado cuando no se disponga de ninguna otra alternativa. Los profesionales sanitarios deben estar conscientes de que las formulaciones de las combinaciones de dosis fija de las que se dispone hoy en día no podrían contener las dosis apropiadas para cada uno de los componentes del fármaco para niños de acuerdo al criterio de peso. Este es un problema particular para el componente nevirapina (NVP) de la formulación de dosis fija de zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC) y nevirapina (NVP), por lo que se podría necesitar NVP adicional si los comprimidos son usados para el tratamiento de lactantes (Ver Apéndice C). La OMS alienta fuertemente la elaboración de formulaciones apropiadas para uso pediátrico, particularmente formulaciones sólidas en dosis que los niños puedan utilizar, por ejemplo, comprimidos que se puedan triturar o cápsulas que se puedan abrir, debido a que las formulaciones líquidas poseen un período de validez más limitado que las formulaciones sólidas, son más costosas, más difíciles de almacenar y requieren el uso de jeringas para una administración precisa.

La opción preferida de tratamiento de primera línea para niños incluye (d4T o ZDV) + 3TC + un NNRTI (NVP o EFV) (Tabla I) debido al mismo motivo fundamental discutido para los tratamientos antirretrovirales iniciales. Se debe advertir que efavirenz (EFV) no puede ser utilizado actualmente en niños menores de 3 años debido a la falta de formulaciones apropiadas y de información de las dosis, a pesar de que se están realizando estudios sobre estos aspectos. Por tanto, para niños menores de 3 años o que pesen < 10 kg, se debe elegir la nevirapina (NVP) como NNRTI. Se considera en estos momentos el uso del tratamiento de primera línea de zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC) y abacavir (ABC) como una alternativa debido a los resultados del estudio ACGT A5095 en adultos (Ver la Sección de Regímenes de primera línea para adultos y adolescentes); se espera por mayor información al respecto.

Se puede optar por efavirenz (EFV) como NNRTI para niños que requieran tratamiento antirretroviral pero que también necesiten o estén recibiendo terapia para la tuberculosis que contenga rifampicina. Para niños menores de 3 años que requieran tratamiento antirretroviral mientras estén recibiendo tratamiento contra la tuberculosis, se debe considerar el uso simultáneo del tratamiento de zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC) y abacavir (ABC) y del tratamiento de la tuberculosis, ya que saquinavir estimulado por ritonavir (SQV/r) no se encuentra disponible en formulaciones apropiadas para niños de esta edad. Se debe garantizar un seguimiento para posible hipersensibilidad al abacavir (ABC). Se puede considerar SQV/r para niños de mayor edad o de un peso mayor o igual a 25 kg que pueden recibir dosis de adultos de los fármacos.

Tratamiento de primera línea	Observaciones
D4T o ZDV más 3TC más NVP o EFV	Opciones de NNRTI: • Si la edad es <3 años o el peso < 10 kg, NVP • Si la edad es >3 años o el peso > 10 kg, NVP o EFV

Recomendaciones de tratamiento antirretroviral de primera línea para niños

Si la madre ha recibido tratamiento antirretroviral durante el embarazo, ya sea para reducir el riesgo de transmisión de VIH de madre a hijo o para controlar su propia enfermedad, existe la posibilidad de que el niño se infecte por un virus resistente a fármacos. Además, la resistencia puede ser inducida de nuevo en el niño, si éste es expuesto a un fármaco antirretroviral utilizado como profilaxis antes de que se conociera que el niño estaba infectado. Este es un problema particular si nevirapina (NVP) o lamivudina (3TC) han sido empleadas, solas o como componentes de un tratamiento de dos fármacos, como profilaxis de la transmisión de VIH de madre a hijo, debido a que la mutación de un solo punto está asociada a la resistencia a estos dos fármacos^{48,49}.

Luego de administrar una dosis sencilla de nevirapina (NVP), 46% de los niños presentaron mutaciones asociadas al NNRTI, principalmente la mutación Y181C, que no puede ser siempre asociada a la resistencia cruzada a efavirenz (EFV). Así como se evidenció en las madres, estas mutaciones se debilitan con el tiempo pero tienden a permanecer como subpoblaciones virales menores⁴⁸. Se desconoce si se debe modificar las opciones de antirretrovirales para niños que han sido expuestos a antirretrovirales empleados para prevenir la transmisión de VIH de madre a hijo, y se adelantan y planifican estudios en niños, así como en madres, para esclarecer si la dosis simple profiláctica de NVP compromete la subsiguiente terapia altamente activa (HAART) con tratamientos basados en NNRTI.

La OMS reconoce la urgencia de estas investigaciones. No obstante, hasta que se disponga de información definitiva para dilucidar estas interrogantes, los niños que requieran de tratamiento antirretroviral y que han recibido con anterioridad una dosis sencilla de NVP o 3TC como parte de la profilaxis para la transmisión de VIH de madre a hijo deben ser considerados como candidatos para ser tratados con NNRTI y no se les debe negar el acceso al tratamiento que les mantendría con vida.

Evaluación clínica de niños que reciben tratamiento antirretroviral

Importantes signos clínicos que indican que existe respuesta al tratamiento antirretroviral en niños incluyen mejoras en el crecimiento en niños que se encuentran por debajo de los estándares de crecimiento; mejoras en los síntomas neurológicos y en el desarrollo de los niños que evidenciaban retrasos en la aparición de acontecimientos importantes de desarrollo o encefalopatía; y/o disminución en la frecuencia de infecciones (infecciones bacteriales, candidiasis oral o muguet, y/o otras infecciones oportunistas).

La evaluación de laboratorio en niños que reciben tratamiento antirretroviral es la misma que se recomienda para adultos (Tabla H). Además de la evaluación clínica recomendada para adultos, el seguimiento clínico del tratamiento antirretroviral en niños debe incluir:

- Nutrición y estado nutricional
- Crecimiento en peso y talla
- Acontecimientos importantes en el desarrollo
- Sistemas neurológicos

Razones para cambiar el tratamiento antirretroviral en niños

Los principios en los cuales se basan los cambios en el tratamiento antirretroviral en niños son similares a los que se le aplica a los adultos, y el tratamiento de la toxicidad de los fármacos es el mismo; cuando la toxicidad se relaciona con un fármaco específico del régimen, este fármaco debe ser reemplazado por otro que no produzca los mismos efectos secundarios. En niños, importantes signos clínicos que indican que el paciente no presenta respuesta a un fármaco deben incluir: falta de crecimiento en niños que

evidenciaron una respuesta inicial al tratamiento o una disminución del crecimiento en niños que evidenciaron un crecimiento inicial como respuesta al tratamiento; la no aparición de acontecimientos importantes en el desarrollo neurológico o el desarrollo de encefalopatía; y la reaparición de infecciones, como la candidiasis oral que es refractaria al tratamiento⁵⁰⁻⁵³ (Tabla J). Antes de considerar que el tratamiento antirretroviral no produce mejoría en el paciente de acuerdo a criterios clínicos, el niño debe haber experimentado el tratamiento antirretroviral durante un período razonable, por ejemplo, haber recibido el régimen de tratamiento durante 24 semanas, como mínimo.

Debido a que el nivel absoluto de células CD4 presenta disminuciones relacionadas con la edad alrededor de los 6 años de edad, cuando se alcanzan niveles de células CD4 que se acercan a los niveles de los adultos, se torna difícil emplear el nivel de células CD4 para evaluar si existe respuesta al tratamiento en niños pequeños. Sin embargo, para niños de 6 o más años de edad los criterios para el nivel de células CD4 similares a los empleados para los adultos son apropiados (Tabla E). Debido a que el porcentaje de células CD4 varía menos con la edad, este indicador puede ser empleado para estimar la respuesta al tratamiento independientemente de la edad. No se dispone de datos sobre el uso del nivel total de linfocitos para evaluar la respuesta al tratamiento antirretroviral.

Signos clínicos de falta de respuesta al tratamiento	Criterios del nivel de células CD4 que indican la falta de respuesta al tratamiento (1)
- Falta de crecimiento en niños que evidenciaron respuesta inicial al tratamiento o disminución de crecimiento en niños que mostraron un crecimiento inicial como respuesta al tratamiento. - Pérdida de acontecimientos importantes en el desarrollo neurológico o desarrollo de encefalopatía. - Aparición de nuevas infecciones oportunistas o malignidad que ilustren la progresión clínica de la enfermedad (2) - Nueva aparición de infecciones oportunistas previas, tales como candidiasis oral que resiste al tratamiento.	- Descenso del porcentaje de células CD4 (o del nivel absoluto de células CD4, para niños menores de 6 años) al nivel antes de iniciar el tratamiento o a niveles más bajos, sin que exista infección coincidente que explique la disminución transitoria del nivel de células CD4. - Caída de ≥50% del porcentaje de células CD4 con respecto al punto más alto durante el tratamiento (o para niños mayores de 6 años, nivel absoluto de células CD4), sin que exista otra infección coincidente que explique la disminución transitoria de células CD4.

Tabla J
Criterios clínicos y del nivel de células CD4 para evaluar la falta de respuesta al tratamiento antirretroviral en niños

(1) Si el niño es asintomático y la falta de respuesta al tratamiento es determinada sólo por criterios de nivel de células CD4, se debe considerar realizar una prueba confirmatoria del nivel de células CD4 si se cuenta con los recursos necesarios.

(2) Se debe distinguir estos signos del Síndrome de reconstitución inmunológica, que puede

aparecer en los primeros tres meses luego de iniciar la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) y no se traduce en que el tratamiento no produzca respuesta en el paciente.

Recomendaciones de tratamiento antirretroviral de segunda línea para niños

Los tratamientos de segunda línea para niños en caso de que no exista respuesta al tratamiento de primera línea deben incluir un cambio en el componente nucleósido principal basado en los mismos principios aplicados para los adultos (por ejemplo, cambio de ZDV + 3TC a ABC + ddI) más un inhibidor de proteasa (Tabla K). El uso de inhibidores de proteasa, con la excepción de LPV/r y NFV, es más problemático en niños debido a la falta de formulaciones pediátricas apropiadas de indinavir (IDV) y saquinavir (SQV) y la falta de información pertinente de las dosis de inhibidores de proteasa estimulados por ritonavir, excepto en el caso de LPV/r.

Sin embargo, se puede considerar el uso de SQV/r como una alternativa para el tratamiento de niños que pueden tragar cápsulas y que pesan más de 25 kg, ya que pueden recibir la dosis de adultos. No se puede recomendar tenofovir (TDF) para tratamiento pediátrico debido a los pocos datos disponibles actualmente para la dosis apropiada para niños, particularmente para en menores de 8 años, y debido también a la toxicidad ósea, que puede ser de gran importancia y/o puede ser más frecuente en estos niños.

Tratamiento de primera línea	Tratamiento de segunda línea
d4T o ZDV más 3TC más NNRTI: NVP o EFV	ABC más ddI más Inhibidor de proteasa: LPV/r o NFV, o SQV/r si el peso es ≥ 25 kg

Tabla K

Recomendaciones de tratamiento antirretroviral para niños si no se presenta respuesta al tratamiento de primera línea

CONSIDERACIONES PARA CATEGORÍAS ESPECÍFICAS DE PACIENTES: ENFERMOS DE TUBERCULOSIS Y USUARIOS DE DROGAS INYECTABLES

C. Enfermos de tuberculosis con infección concomitante por VIH

Una gran parte de los pacientes seropositivos que se encuentran en espera por recibir el tratamiento antirretroviral obtienen acceso a esta terapia si se enferman también de tuberculosis. Se recomienda el tratamiento antirretroviral a todos los pacientes con tuberculosis que poseen un nivel de células CD4 < 200 células/mm³ y se considera el tratamiento antirretroviral para pacientes con un nivel de células CD4 < 350 células/mm³. No obstante, si no se cuenta con la prueba de nivel de células CD4, se recomienda el tratamiento antirretroviral a todos los pacientes con tuberculosis, reconociendo que este hecho permitirá que pacientes con nivel de células CD4 mayor a 350 células/mm³ reciban tratamiento antirretroviral, lo que no sería posible sin la presencia de tuberculosis. El tratamiento de la tuberculosis continua siendo una prioridad para el manejo del paciente y no debe comprometerse por la terapia antirretroviral ⁶⁶⁻⁶⁹.

Las personas con infección tuberculosa merecen especial consideración debido a que el tratamiento simultáneo de la tuberculosis y del VIH se complica con las interacciones farmacológicas de la rifampicina con los NNRTI y los inhibidores de proteasa (IP), la carga que representa el manejo de un gran número de píldoras, el cumplimiento del tratamiento y la toxicidad farmacológica. Se dispone de datos insuficientes que sustenten recomendaciones específicas de tratamiento, por lo que se necesita realizar investigaciones de manera inmediata en esta área ⁶⁶⁻⁶⁹. Tomando en cuenta los datos disponibles, se recomienda como tratamiento de primera línea a pacientes con tuberculosis e infección concomitante por VIH (ZDV o d4T) + 3TC + EFV, 600 ó 800 mg/día.

La dosis de 800 mg de efavirenz (EFV) alcanza niveles farmacológicos más altos que los niveles observados en ausencia de rifampicina y por ende podría reducir el riesgo de resistencia farmacológica del VIH, aunque también podría aumentar el riesgo de toxicidad. Como alternativa al EFV se tiene a los tratamientos SQV/RTV 400/400 mg dos veces al día, SQV/r 1.600/200 mg cuatro veces al día, en cápsulas blandas de gel, o LPV/RTV 400/400 mg dos veces al día en combinación con el principal NRTI, a pesar de que la tolerancia, el seguimiento clínico y el riesgo de resistencia podrían plantear ciertos problemas. Se requieren datos adicionales para la aprobación de estos regímenes basados en inhibidores de proteasa. El abacavir (ABC) es otra alternativa para el EFV con la ventaja de una menor carga producto del manejo de un gran número de píldoras, no presenta interacción con la rifampicina, y puede ser administrado a niños ≥ 25 kg para los que aún no se dispone de la apropiada información sobre la dosis de EFV. Por otra parte, este tratamiento genera inquietud en lo que respecta al seguimiento para detectar síndrome de hipersensibilidad y potencia virológica.

Los datos del uso de nevirapina (NVP) y rifampicina son escasos e incoherentes. En presencia de rifampicina los niveles de NVP se reducen, y no se han evaluado dosis más altas de NVP. A pesar de que algunas experiencias clínicas han registrado respuestas inmunológicas y virales adecuadas y toxicidades aceptables, este régimen sólo debe ser considerado cuando no se disponga de otra opción.

Para mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos efectivos, mujeres embarazadas y niños con tuberculosis, se recomienda SQV/r o ABC + (d4T o ZDV) + 3TC. Para niños con peso ≥ 25 kg se recomienda (d4T o ZDV) + 3TC + ABC como tratamiento alternativo ⁷⁴⁻⁸¹.

No se posee información sobre el momento ideal para iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes con tuberculosis. La tasa de casos fatales en muchos enfermos de tuberculosis durante los primeros dos meses del tratamiento de la tuberculosis es alta, en particular cuando los pacientes presentan avanzada enfermedad de VIH, y el tratamiento antirretroviral en estos casos podría determinar que el paciente siga con vida. Por otra parte, se debe considerar la carga producto del manejo de un gran número de píldoras, la interacción medicamentosa, la posibilidad de toxicidad y el síndrome de reconstitución inmune cuando se decida el mejor momento para iniciar el tratamiento ^{70,71,82,83}.

La estrategia terapéutica de pacientes con infecciones simultáneas por VIH y tuberculosis plantea muchos retos que incluyen que el paciente acepte ambos diagnósticos. Hasta que estudios en curso arrojen resultados, la OMS recomienda que se inicie el tratamiento antirretroviral en pacientes con niveles de células CD4 < 200 células/mm³ entre 2 semanas y 2 meses luego de haber iniciado el tratamiento de la tuberculosis, una vez que el paciente se haya estabilizado en esta última terapia. Esta recomendación provisional está destinada a motivar el rápido inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes que podrían tener una alta tasa de mortalidad. Sin embargo, puede ser sensato diferir el inicio del tratamiento en diversos cuadros clínicos; por ejemplo, pacientes que poseen un alto nivel de células CD4 pueden esperar para iniciar el tratamiento antirretroviral hasta después de completar la fase de inducción del tratamiento de tuberculosis con el propósito de simplificar la estrategia terapéutica de su tratamiento.

Nivel de células CD4	Régimen recomendado	Observaciones
<200 células/mm ³	Iniciar el tratamiento para la tuberculosis. Iniciar el tratamiento antirretroviral tan pronto como se haya tolerado el tratamiento de la tuberculosis (entre 2 semanas y 2 meses) ⁽¹⁾ : Regímenes que contengan EFV ^(2,3,4)	Se recomienda tratamiento antirretroviral. EFV está contraindicado para mujeres embarazadas o en edad fértil que no emplean una efectiva contracepción.
Entre 200 y 300 células/mm ³	Iniciar el tratamiento para la tuberculosis. Iniciar uno de los regímenes siguientes luego de la fase inicial (iniciar antes el tratamiento si se compromete la salud del paciente): Regímenes que contengan EFV ⁽²⁾ o NVP en caso de que el paciente se encuentre en fases no iniciales del tratamiento de la tuberculosis que no contienen rifampicina.	Considerar tratamiento antirretroviral.
>350 células/mm ³	Iniciar el tratamiento para la tuberculosis.	Diferir tratamiento antirretroviral ⁽⁵⁾ .
No se cuenta con la prueba del nivel de células CD4	Iniciar el tratamiento para la tuberculosis.	Considerar tratamiento antirretroviral ^(1,6)

Tabla L

Recomendaciones de tratamiento antirretroviral para enfermos de tuberculosis con infección concomitante por VIH

(1) El momento de inicio del tratamiento antiretroviral debe depender de criterios clínicos basados en otros signos de inmunodeficiencia (Ver Tabla A). Para la tuberculosis extrapulmonar, el tratamiento antiretroviral debe iniciarse tan pronto como se tolere el tratamiento de la tuberculosis, independientemente del nivel de células CD4.

(2) Alternativas para el componente EFV del tratamiento incluyen SQV/RTV (400/400 mg dos veces al día, ó 1.600/200 mg cuatro veces al día, en cápsulas blandas de gel), LPV/RTV (400/400 mg dos veces al día) y ABC (300 mg dos veces al día).

(3) NVP (200 mg cuatro veces al día durante dos semanas, luego 200 mg dos veces al día) puede utilizarse en lugar de EFV cuando no se cuente con otras opciones. Regímenes que contienen NVP incluyen: d4T/3TC/NVP o ZDV/3TC/NVP.

(4) Los regímenes que contienen EFV incluyen: d4T/3TC/EFV o ZDV/3TC/EFV.

(5) A menos de que se presenten condiciones de la Fase IV sin la presencia de tuberculosis (Ver Tabla A). Si no es así, iniciar el tratamiento antiretroviral en el momento de finalizar el tratamiento de la tuberculosis.

(6) Si no se presentan otros signos de inmunodeficiencia y el paciente presenta respuesta al tratamiento de tuberculosis, el tratamiento antirretroviral debe iniciarse al finalizar el tratamiento de tuberculosis

D. Usuarios de drogas inyectables

Los criterios clínicos e inmunológicos para inicial la terapia altamente activa (HAART) para pacientes farmacodependientes no difieren de las recomendaciones generales. Por tanto, a este subgrupo de pacientes que pueden optar por el tratamiento antirretroviral se les debe garantizar el acceso a esta terapia que les puede mantener con vida. Especiales consideraciones de este grupo de pacientes incluyen tratar en un futuro con un estilo de vida inestable que compromete el cumplimiento del tratamiento y tomar en cuenta las posibles interacciones farmacológicas de los antirretrovirales con ciertos agentes tales como la metadona.

Se alienta el diseño de programas que integren los cuidados de dependencia farmacológica, incluyendo la terapia de sustitución de drogas, y la asistencia al VIH. Para estos casos, se deben aplicar enfoques tales como la terapia de observación directa (directly observed therapy, DOT, según su denominación en inglés). Los regímenes antirretrovirales que se administran una vez al día están siendo estudiados intensamente en este respecto y se prestan para ser utilizados bajo estos enfoques. El número de antirretrovirales que han sido aprobados o se encuentran en estudio para ser administrados una vez al día se encuentran en expansión progresiva e incluyen: lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC), didanosina (ddI), estaduvina (d4T), tenofovir (TDF), abacavir (ABC), efavirenz (EFV), saquinavir estimulado por ritonavir (SQV/r), lopinavir estimulado por ritonavir (LPV/r), y atazanavir (ATV).

La administración conjunta de metadona y efavirenz (EFV), nevirapina (NVP) o ritonavir (RTV) en pacientes infectados por VIH y que poseen una historia clínica de uso de drogas inyectables ha producido una disminución de los niveles de metadona en plasma y de los signos de abstinencia de opiáceos.

Se debe realizar un seguimiento de los pacientes para detectar signos de abstinencia y se debe aumentar apropiadamente la dosis de metadona con el transcurrir del tiempo para mitigar los síntomas de abstinencia. Esta consideración ofrece una importante opción para programas de tratamiento dirigidos a este grupo vulnerable de pacientes.

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El cumplimiento del tratamiento antirretroviral es ampliamente reconocido como componente esencial para el éxito del tratamiento programado e individual ^{10,13,16,22,29,34,44,49,50,60,62,67}. Estudios del cumplimiento del tratamiento en países desarrollados sugieren que altos niveles en el cumplimiento del tratamiento están asociados con una mejora en las respuestas clínicas y virológicas, y que tasas >95% son apropiadas para aumentar al máximo los beneficios del tratamiento antirretroviral. Es un reto alcanzar tasas de esta magnitud durante un largo período de tiempo y numerosos enfoques para mejorar el cumplimiento del tratamiento han sido estudiados en países desarrollados y se han iniciado investigaciones en países en desarrollo. Debido a que no se introducirá la prueba de carga viral de manera generalizada en países en desarrollo en el futuro cercano, debido al costo y a consideraciones técnicas, concentrar los esfuerzos para aumentar al máximo el cumplimiento del tratamiento es un factor aún mucho más crucial para tratar de evitar la resistencia farmacológica y garantizar que el efecto del tratamiento antirretroviral perdure.

La clave para una estrategia exitosa de cumplimiento de tratamiento es la adecuada educación del paciente antes de iniciar el tratamiento. Este aspecto incluye la información básica sobre VIH y sus manifestaciones, los beneficios y los efectos colaterales de las medicaciones antirretrovirales, cómo se deben tomar los fármacos y la importancia de administrar todas las dosis. Programas de asesoría y apoyo por parte de personas con VIH/SIDA y el uso de materiales visuales pueden ser particularmente útiles en este proceso. La clave del éxito una vez que el tratamiento se ha iniciado incluyen el intento de minimizar el número de píldoras administradas, en parte mediante el uso de combinaciones de dosis fija; el empaque de las píldoras, emplear los empaques burbuja (coblister pack, según su denominación en inglés) cuando se encuentren disponibles; la frecuencia de la administración, que no sea mayor a dos veces al día; que se eviten las restricciones alimenticias; la adaptación del tratamiento antirretroviral al estilo de vida del paciente, y que los familiares, amigos y/o miembros de la comunidad se involucren para colaborar con el cumplimiento del tratamiento.

Una vez iniciado el tratamiento, el apoyo al cumplimiento al tratamiento en curso es esencial. Esto debe involucrar evaluaciones de cumplimiento del tratamiento durante cada visita al centro de asistencia sanitaria, reforzamiento de los principios para el cumplimiento de tratamiento por parte de las otras personas que apoyan al paciente para que cumpla con el tratamiento, y que los pacientes, amigos y/o personal de apoyo comunitario se involucren continuamente. A pesar de que la difusión del tratamiento antirretroviral en los países en desarrollo ha sido lento en relación al peso que representa la enfermedad, se ha obtenido una experiencia importante que puede ser incorporada a nuevos programas en desarrollo o en expansión. Esta experiencia incluye:

- Ofrecer medicamentos gratis para los pacientes que poseen las mínimas posibilidades de pagar por el tratamiento a través de subsidios y otras formas de financiamiento. Se ha sugerido que la distribución de los costos de los antirretrovirales puede colaborar con el cumplimiento del tratamiento, a pesar de que las experiencias varían de acuerdo al contexto de cada país. Datos recientes de Senegal y otros países africanos indican que la distribución de los costos de los fármacos es perjudicial para el cumplimiento del tratamiento a largo plazo. Estos aspectos requieren de un mayor estudio.
- Compromiso de la familia o de miembros de la comunidad en el programa de mantenimiento y educación para el cumplimiento del tratamiento. Las visitas domiciliarias pueden ser particularmente útiles. Es esencial reducir al mínimo el estigma del VIH a través de apoyo psicosocial.
- Cuidado proporcionado por los miembros de la familia cuando más de uno de los integrantes de la misma está infectado por VIH. Esta circunstancia es especialmente real en el caso de que madre e hijo están infectados.
- Uso de caja de píldoras o de empaques burbuja.
- Terapia de observación directa (DOT) o el programa modificado de terapia de observación directa. Este enfoque emplea de manera intensiva los recursos y será difícil introducirlo en gran escala y durante la aplicación de por vida del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, para ciertos grupos y para el temprano entrenamiento de los pacientes, este enfoque podría ser útil.
- Uso de vehículos versátiles para llegar a comunidades rurales.
- Garantía de un inventario y un almacenamiento apropiados de los antirretrovirales y el aprovisionamiento de los recursos necesarios para programas de cumplimiento del tratamiento apropiados culturalmente, a nivel del programa, son esenciales.

El cumplimiento del tratamiento puede ser más difícil en mujeres embarazadas y en mujeres inmediatamente después del parto que en pacientes que no se encuentren embarazadas. El malestar gravídico matutino y otros trastornos gastrointestinales relacionados con el embarazo pueden complicar el tratamiento antirretroviral y estas condiciones pueden complicarse posteriormente con los efectos secundarios asociados a los antirretrovirales o la preocupación por los posibles efectos de los

fármacos en el feto. En el período posparto, los cambios físicos y la demanda de cuidado del recién nacido pueden comprometer el cumplimiento del tratamiento de la madre. Se deben desarrollar a nivel nacional programas de apoyo específicos para el cumplimiento del tratamiento apropiados culturalmente que atiendan los especiales desafíos que se plantean en mujeres embarazadas y durante el período posparto.

El cumplimiento del tratamiento en niños es también un reto particular, especialmente si la unidad familiar está alterada debido a condiciones económicas o sanitarias. Programas de cuidado de VIH basados en la familia son uno de los mejores enfoques para garantizar la salud del niño. Además, es imperativo que se mejoren las formulaciones pediátricas y que se encuentren ampliamente disponibles. Estas formulaciones deben coincidir con los tratamientos para adultos, como sea posible, para asegurar que el cuidado realizado por los propios miembros de la familia pueda continuar de manera efectiva y que los niños reciban dosis apropiadas.

VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA FARMACOLÓGICA

La resistencia a los fármacos antirretrovirales es un gran reto para los programas de tratamiento tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. Actualmente, 10% de las nuevas infecciones por VIH-1 en EEUU y Europa son de cepas virales que evidencian resistencia para al menos un fármaco. Programas de aumento y masificación del tratamiento antirretroviral en países en desarrollo pueden aprovechar la experiencia adquirida en países desarrollados en cuanto al inicio apropiado de potentes regímenes, a la incorporación de entrenamiento para el cumplimiento de tratamiento apropiado culturalmente y de programas de mantenimiento, y a la sincronización con la vigilancia de resistencia farmacológica e iniciativas de seguimiento.

Por otra parte, estudiar la resistencia genotípica farmacológica no se incluye como estrategia terapéutica individual de cada paciente a corto y mediano plazo en entornos de recursos limitados. Sin embargo, se alienta a que los programas nacionales desarrollen o participen en la vigilancia de la resistencia farmacológica y en programas de seguimiento para colaborar con la planificación a nivel de la población. Este objetivo podría involucrar pruebas de genotipo que se encuentran en desarrollo o en expansión en centros regionales o nacionales de excelencia. Estas pruebas pueden ser consideradas como una importante herramienta de salud pública, que puede ser empleada para aportar información a programas regionales, nacionales o globales de expansión del tratamiento antirretroviral con respecto a las tendencias de la prevalencia de la resistencia farmacológica, de esta forma se pueden tomar las decisiones para reducir al mínimo su impacto.

La OMS recomienda que los países que planifican la aplicación de los programas antirretrovirales, también implementen un sistema centinela de vigilancia de la resistencia farmacológica. Este sistema permitirá que los países detecten posibles resistencias farmacológicas en las poblaciones y que modifiquen los regímenes de tratamiento recomendados de acuerdo a sus necesidades. Como inicio, el enfoque debe realizar un seguimiento de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral por primera vez para determinar prevalencia de la resistencia farmacológica en la población que se encuentra infectada y realizar, de igual manera, seguimiento a los pacientes que ya han recibido tratamiento antirretroviral anteriormente, particularmente en pacientes diagnosticados con un primer episodio que muestra la falta de respuesta al tratamiento. Una Red Mundial de Seguimiento y Vigilancia de la Resistencia Farmacológica del VIH se ha iniciado por la OMS en colaboración con organizaciones asociadas para colaborar con los Estados miembros en este aspecto³⁴.

CONCLUSIONES

Los Estados miembros de la OMS enfrentan a la vez un gran reto y una gran oportunidad. Finalmente la comunidad mundial se encuentra en la posición de ser capaz de confrontar la pandemia del SIDA en los países en desarrollo con la más efectiva herramienta del paquete de cuidados de VIH para mantener al paciente con vida, el tratamiento antirretroviral. El actual nexo entre el compromiso político, nuevas fuentes de financiamiento, disponibilidad del tratamiento antirretroviral y precios más bajos de los fármacos ha creado esta oportunidad. La OMS está comprometida para colaborar con países de recursos limitados para aumentar y masificar el tratamiento antirretroviral mediante el plan de “3 millones para el 2005” . Estas directrices actualizadas de tratamiento antirretroviral tienen la intención de ofrecer orientación e instrucciones específicas para capacitar a los programas nacionales para alcanzar el objetivo de proporcionar acceso al tratamiento antirretroviral a todos los niños y adultos infectados que necesitan tratamiento.

APÉNDICES

Tipo de fármaco/Fármaco	Dosis
RTI nucleósidos	
Zidovudina (ZDV)	300 mg dos veces al día
Estavudina (d4T)	40 mg dos veces al día (30 mg dos veces al día si < 60 kg)
Lamivudina (3TC)	150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día
Didanosina (ddI)	400 mg una vez al día (250 mg una vez al día si < 60 kg) (250 mg una vez al día si se administra con TDF)
Abacavir (ABC)	300 mg dos veces al día
RTI nucleótidos	
Tenofovir (TDF)	300 mg una vez al día (Nota: interacción farmacológica con ddI requiere reducción de la dosis de este último)
RTI no nucleósidos	
Efavirenz (EFZ)	600 mg una vez al día ^e

Nevirapina (NVP)	200 mg una vez al día durante 14 días; a continuación, 200 mg dos veces al día
Inhibidores de proteasa	
Nelfinavir (NFV)	1250 mg dos veces al día
Indinavir/ritonavir (IDV/r)	800 mg/100 mg dos veces al día ^{b,d}
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	400 mg/100 mg dos veces al día
	(533 mg/133 mg dos veces al día si combinado con EFZ o NVP)
Saquinavir/ritonavir (SQV-r)	1000 mg/100 mg dos veces al día 1600 mg/200 mg una vez al día ^{c,d}

Apéndice A

Posología de los antirretrovirales para los adultos y adolescentes ^a

(a) Estas posologías son de uso clínico habitual. Las posologías presentadas en esta tabla se han seleccionado a partir de las mejores pruebas clínicas existentes. Se prefirieron las posologías que pueden administrarse una o dos veces al día, para mejorar la observancia del tratamiento. Las dosis indicadas se aplican a las personas que tienen una función renal y hepática normal. Debe consultarse la información específica de cada producto respecto a los ajustes de la dosis que pueden requerirse en caso de disfunción renal o hepática, o respecto a las posibles interacciones medicamentosas con otros fármacos contra el VIH o de otro tipo.

(b) Esta pauta de dosificación es de uso clínico habitual. Se usan también otras pautas de dosificación de IDV/r que van de 800 mg/200 mg dos veces al día a 400 mg/100 mg dos veces al día.

(c) En caso de combinación SQV y RTV, pueden emplearse tanto la formulación de cápsula de gel duro como la cápsula de gel blando.

(d) Está indicado un ajuste de la posología si se asocia a un NNRTI, pero por ahora no puede hacerse una recomendación formal. Si se emplea EFZ o NVP simultáneamente, se aumentará el componente de RTV a 200 mg dos veces al día. Se requieren más datos sobre las interacciones entre medicamentos.

(e) Ver sección de Enfermos de tuberculosis con infección concomitante por VIH para dosis específicas en presencia de tuberculosis.

	< 12 meses	1–5 años	6–12 años

Categoría inmunológica	Cél./mm ³	(%)	Cél./mm ³	(%)	Cél./mm ³	(%)
Categoría 1: No existe supresión	> 1.500	(>25%)	> 1.000	(>25%)	>500	(>25 %)
Categoría 2 : Supresión moderada	750–1.499	(15%–24%)	500–999	(15%–24%)	200–499	(15%–24%)
Categoría 3: Supresión severa	<750	(<15%)	<500	(<15%)	<200	(<15%)

Apéndice B

Sistema de clasificación de categorías inmunológicas de VIH en niños basado en el nivel y el porcentaje de células CD4+ de acuerdo a la edad*

* Tomado de: CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR, 1994; 43 (No. RR-12): p. 1–10.

Nombre del fármaco	Formulaciones	Datos farmacocinéticos disponibles	Edad (peso), dosis* y frecuencia de las dosis	Otras observaciones
Análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa				
Zidovudina (ZDV)	Jarabe:10 mg/ml Cápsulas:100 mg; 250 mg Comprimidos: 300 mg	Todas las edades	< 4 semanas: 4 mg/kg por toma, dos veces al día Entre 4 semanas y 13 años: 180 mg/m ² por toma, dos veces al día Dosis máxima: = 13 años: 300 mg por toma, dos veces al día	Volumen grande de jarabe mal tolerado por los niños mayores Debe conservarse en frascos de vidrio y es sensible a la luz Puede administrarse con alimentos En caso de encefalopatía por el VIH, se requieren

				dosis de 600 mg/m² por toma, dos veces al día Cápsula puede abrirse o se puede triturar el comprimido y mezclar el contenido con pequeñas cantidades de agua o alimento. Se debe administrar inmediatamente (solución estable a temperatura ambiente) No emplear junto con d4T (efecto antirretroviral antagonista)
Lamivudina (3TC)	Solución oral: 10 mg/ml Comprimidos: 150 mg	Todas las edades	< 30 días: 2 mg/kg por toma, dos veces al día = 30 días o < 60 kg: 4 mg/kg por toma, dos veces al día Dosis máxima: = 60 kg: 150 mg/toma, dos veces al día	Bien tolerada Puede administrarse con alimentos Mantener la solución a temperatura ambiente (usar en el plazo de un mes después de abrir el frasco) Se puede triturar el comprimido y mezclar el contenido con pequeñas cantidades de agua o alimento. Se debe administrar inmediatamente
Combinación en dosis fijas de ZDV y 3TC	No existe en forma líquida Comprimidos: 300 mg ZDV más 150 mg 3TC	Adolescentes y adultos	Dosis máxima: >13 años o > 60 kg: 1 tableta por toma, dos veces al día (No se debe administrar si < 30 kg)	El comprimido no debe partirse Se puede triturar el comprimido y mezclar el contenido con pequeñas cantidades de agua o alimento. Se debe administrar inmediatamente Si el peso es < 30 kg, no se pueden administrar

				dosis precisas de ZDV y 3TC en tabletas
Estavudina (d4T)	Solución oral: 1 mg/ml Cápsulas: 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	Todas las edades	< 30 kg: 1 mg/kg por toma, dos veces al día Entre 30 y 60 kg: 30 mg por toma, dos veces al día Dosis máxima: >60 kg: 40 mg por toma, dos veces al día	Gran volumen de solución Mantener la suspensión refrigerada; permanece estable durante 30 días; debe agitarse bien Debe conservarse en frascos de vidrio Bien tolerada si se abren las cápsulas para mezclar su contenido con una pequeña cantidad de alimento (estable en solución durante 24 horas si se mantiene refrigerada) No emplear junto con AZT (efecto antirretroviral antagonista)
Combinación en dosis fijas de d4T y 3TC	No existe en forma líquida Comprimidos: 30 mg d4T más 150 mg 3TC; 40 mg d4T más 150 mg 3TC	Adolescentes y adultos	Dosis máxima: Entre 30-60 kg: una tableta 30 mg d4T dos veces al día = 60 kg: una tableta 40 mg d4T dos veces al día	No debe fraccionarse el comprimido Ver observaciones para cada uno de los fármacos de la combinación
Didanosina (ddI, dideoxinosina)	Suspensión oral pediátrica polvo/agua: 10 mg/ml. En muchos países se ha de reconstituir con antiácido Comprimidos masticables: 25 mg; 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg	Todas las edades	< 3 meses: 50 mg/m² por toma, dos veces al día Entre 3 meses y 13 años: 90-120 mg/m² por toma, dos veces al día o 240 mg/m² una vez al día Dosis máxima:	Mantener la suspensión refrigerada; permanece estable durante 30 días; debe agitarse bien Preferiblemente debe tomarse con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer o luego 2 horas de haber comido

	Gránulos de capa entérica en cápsulas: 125 mg; 200 mg; 250 mg; 400 mg		13 años o > 60 kg: 200 mg por toma, dos veces al día 400 mg una vez al día	Si los comprimidos se disuelven en agua, se deben agregar agentes tampón apropiados Gránulos de capa entérica en cápsulas que pueden abrirse para esparcir su contenido en una pequeña cantidad de comida
Abacavir (ABC)	Solución oral: 20 mg/ml Comprimidos: 300 mg	A partir de 3 meses de edad	< 16 años o < 37,5 kg: 8 mg/kg por toma, dos veces al día Dosis máxima: > 16 años o = 37,5 kg: 300 mg por toma, dos veces al día	Puede administrarse con alimentos Se puede triturar el comprimido y mezclar el contenido con pequeñas cantidades de agua o alimento. Se debe administrar inmediatamente SE DEBE ADVERTIR A LOS PADRES DEL RIESGO DE REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD Si hay reacción de hipersensibilidad se interrumpirá definitivamente su administración
Combinación en dosis fijas de ZDV más 3TC y ABC	No existe en forma líquida Comprimidos: 300 mg ZDV más 150 mg 3TC más 300 mg ABC	Adolescentes y adultos	Dosis máxima: > 40 kg: 1 tableta por toma, dos veces al día	El comprimido no debe fraccionarse Si el peso es < 30 kg, no se pueden administrar dosis precisas de ZDV/3TC/ABC en tabletas SE DEBE ADVERTIR A LOS PADRES DEL RIESGO DE REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD Si existe reacción de hipersensibilidad se interrumpirá

				definitivamente su administración
Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos				
Nevirapina (NVP)	Solución oral: 10 mg/ml Comprimidos: 200 mg	Todas las edades	15 a 30 días: 5 mg/kg por toma, una vez al día x 2 semanas; luego 120 mg/m² por toma, dos veces al día x 2 semanas; luego 200 mg/m² por toma, dos veces al día > 30 días a 13 años: 120 mg/m² por toma, dos veces al día durante 2 semanas; luego 200 mg/m² por toma, dos veces al día Dosis máxima: > 13 años: 200 mg por toma, una vez al día durante las primeras 2 semanas; luego 200 mg por toma, dos veces al día	Si se administra simultáneamente con rifampicina, evitar el uso (véase la sección sobre la tuberculosis) Conservar la suspensión a temperatura ambiente; agitarla bien Puede administrarse con alimentos SE DEBE ADVERTIR A LOS PADRES DEL RIESGO DE ERUPCIÓN CUTÁNEA. No se debe aumentar gradualmente la dosis si surge una erupción (si ésta es leve/moderada, suspender el fármaco; una vez desaparecida la erupción, reiniciar la dosificación desde el principio del aumento gradual de la dosis; si la erupción cutánea reaparece de forma más virulenta, interrumpir la administración) Interacciones medicamentosas
Efavirenz (EFV)	Jarabe: 30 mg/ml (nota: el jarabe debe administrarse en dosis más altas que las cápsulas;	Sólo para niños mayores de 3 años	Dosis de cápsula (líquido) para > 3 años: 10 a 15 kg: 200 mg (270 mg = 9 ml)	Las cápsulas pueden abrirse para esparcir su contenido en la comida, pero tienen un sabor muy picante; sin embargo, pueden mezclarse con comidas

	véase el cuadro de dosificación) Cápsulas: 50 mg; 100 mg; 200 mg		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	dulces o mermelada para disimular el sabor Puede administrarse con las comidas (pero se evitará después de las comidas con mucha grasa, circunstancia que aumenta la absorción en un 50%) Es mejor administrarlo antes del sueño nocturno, especialmente durante las dos primeras semanas, para reducir los efectos secundarios en el sistema nervioso central Interacciones medicamentosas
Combinación en dosis fijas de d4T más 3TC y NVP	No existe en forma líquida Comprimidos: 30 mg d4T más 150 mg 3TC más 200 mg NVP; 40 mg d4T más 150 mg 3TC más 200 mg NVP	Adultos y adolescentes	Dosis máxima: 30-60 kg: una tableta 30 mg d4T dos veces al día = 60 kg: una tableta 40 mg d4T dos veces al día	El comprimido no debe fraccionarse Si el peso es < 30 kg, no se pueden administrar dosis precisas de d4T/3TC/NVP en tabletas. Si se fraccionan los comprimidos, no se cumplirá con los requerimientos en la dosis de NVP para lactantes y se requerirá NVP adicional para administrar 200mg/m² por toma dos veces al día Debido a que esta combinación incluye NVP, se requiere un aumento escalonado de la dosis de NVP (Ver recomendaciones de dosis de NVP) Ver observaciones para cada uno de los fármacos de la combinación

Inhibidores de proteasa				
Nelfinavir (NFV)	Polvo para suspensión oral (mezclar con líquido): 200 mg medidos con cucharilla de café rasa (50 mg por cucharilla de 1,25 ml); 5 ml Comprimidos: 250 mg (se pueden partir por la mitad; y se pueden triturar para añadirlos a los alimentos o disolverlos en agua)	Todas las edades. Sin embargo, se da una amplia variabilidad farmacocinética en los lactantes; en los menores de un año se necesitan dosis muy altas	< 1 año: 40-50 mg/kg por toma, tres veces al día, o 65-75 mg/kg por toma, dos veces al día > 1 año a < 13 años: 55 a 65 mg/kg por toma, dos veces al día Dosis máxima: = 13 años: 1250 mg por 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, fórmula, papilla, etc. No se debe ingerir alimentos ácidos ni zumo (acentúa el sabor amargo) 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 Tomar con los alimentos Interacciones medicamentosas (menos que los inhibidores de la proteasa que contienen ritonavir)
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Solución oral: 80 mg/ml lopinavir más 20 mg/ml ritonavir Cápsulas: 133,3 mg lopinavir más 33,3 mg ritonavir	6 meses de edad o más	> 6 meses a 13 años: 225 mg/m² LPV/57,5 mg/m² ritonavir dos veces al día o posología basada en el peso: 7-15 kg: 12 mg/kg LPV/3 mg/kg	Es preferible mantener refrigeradas la solución oral y las cápsulas; pero también pueden conservarse a temperatura ambiente, hasta 25 °C , durante 2 meses La formulación líquida es poco voluminosa, pero amarga

			ritonavir por toma, dos veces al día	Cápsulas grandes
			15-40 kg: 10 mg/kg lopinavir/5 mg/kg ritonavir dos veces al día	No se deben abrir o triturar las cápsulas, deben ser tragadas enteras
			Dosis máxima:	Debe tomarse con alimentos
			> 40 kg: 400 mg LPV/100 mg ritonavir (3 cápsulas o 5 ml) dos veces al día	Interacciones medicamentosas

Apéndice C

Resumen de las formulaciones y dosis pediátricas

* Cálculo de los metros² de superficie corporal: raíz cuadrada de (estatura en centímetros por el peso en kilogramos dividido por 3600).

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

Apéndice D

Combinaciones de dosis fijas de antirretrovirales disponibles para 1 diciembre de 2003 *

(*): La OMS alienta el uso de combinaciones de dosis fija cuando se disponga de formulaciones de calidad garantizada y de comprobada bioequivalencia y que ofrezcan ventajas operacionales. No todas las combinaciones de dosis fija que aparecen en esta tabla han sido evaluados para la precalificación de la OMS. La OMS opera un sistema voluntario de precalificación, en el cual, para el 1 de diciembre de

2003, se encuentran 3 combinaciones de fabricante precalificadas, 2 combinaciones precalificadas de d4T/3TC/NVP y una combinación precalificada de ZDV/3TC/ABC. La lista de los fabricantes precalificados por la OMS se actualiza continuamente, y está disponible en la página web: <http://www.who.int/medicines>

Estadio I

1. Paciente asintomático
2. Linfadenopatías generalizadas

Nivel: 1: asintomático, actividad normal

Estadio II

3. Pérdida de peso de menos de 10% del peso habitual
4. Manifestaciones cutáneas mínimas (dermatitis seborreica, prurito, onicomicosis, úlceras orales recurrentes, queilitis angular)
5. Herpes zoster durante los últimos 5 años
6. Infecciones respiratorias altas recurrentes (p.ej. sinusitis bacteriana)

Y/o nivel 2: sintomático, actividad normal

Estadio III

7. Pérdida de peso de más de 10% del peso habitual
8. Diarrea crónica no explicada de más de 1 mes de evolución
9. Fiebre prolongada (constante o intermitente) no explicada de más de 1 mes de evolución
10. Candidiasis oral
11. Leucoplaquia vellosa
12. Tuberculosis pulmonar
13. Infecciones bacterianas severas (p.ej. neumonía, piomiositis)

Y/o nivel 3: paciente en cama menos del 50% del tiempo el último mes

Estadio IV

14. Síndrome de emaciación por VIH (1)

15. Neumonía por *Pneumocystis carinii*

16. Toxoplasmosis cerebral

17. Criptosporidiosis con diarrea de más de 1 mes

18. Criptocosis extrapulmonar

19. Enfermedad con CMV con compromiso de otros órganos aparte del hígado, bazo y ganglios linfáticos (ej: retinitis)

20. Infección por el virus del herpes simple mucocutáneo de más de 1 mes de duración o visceral de cualquier duración

21. Leucoencefalopatía multifocal progresiva

22. Cualquier micosis endémica diseminada

23. Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial

24. Infección diseminada o pulmonar por micobacterias atípicas

25. Septicemia por *Salmonella* sp. diferente a *S. typhi*

26. Tuberculosis extrapulmonar

27. Linfoma

28. Sarcoma de Kaposi

29. Encefalopatía por VIH (2)

Y/o nivel 4: paciente en cama más del 50% del tiempo el último mes

(1) Síndrome de emaciación por VIH : pérdida de peso de más de 10% del peso habitual más diarrea crónica (> 1 mes) no explicada o debilidad crónica y fiebre crónica (> 1 mes) no explicada.

(2) Encefalopatía por VIH: hallazgos clínicos de trastornos cognitivos o motores que interfieran con la actividad diaria habitual, que progresan a lo largo de las semanas o meses en ausencia de otras enfermedades diferentes a la infección por VIH que puedan explicarlos.

Apéndice E

Clasificación de la infección por VIH propuesta por la OMS para adultos y adolescentes

Estadio I

1. Paciente asintomático
2. Linfadenopatías generalizadas

Estadio II

3. Diarrea crónica de más de 30 días de etiología desconocida
4. Candidiasis severa persistente o recurrente luego del periodo neonatal
5. Pérdida de peso o incapacidad de nutrirse de etiología desconocida
6. Fiebre prolongada de más de 30 días de etiología desconocida
7. Infecciones bacterianas severas recurrentes aparte de septicemia o meningitis (es decir, osteomielitis, neumonía bacteriana (no tuberculosa), abscesos)

Estadio III

8. Infecciones oportunistas que se incluyen en la definición del SIDA
9. Falla severa para nutrirse ("emaciación") de etiología desconocida (*)
10. Encefalopatía progresiva
11. Malignidad
12. Septicemia o meningitis recurrentes

(*) Pérdida persistente de peso > 10% del peso al iniciar el tratamiento, o de menos del 5to percentil del peso en la tabla de estatura durante dos medidas consecutivas realizadas en un período mayor de un mes, una de la otra, en ausencia de otra etiología o enfermedad concomitante.

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.* Apr 15 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.* Jul 10 2002;288(2):222-235.
3. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Available at: <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.* Mar 7 2003;17(4):541-545.
5. Kumarasamy N, Mahajan AP, Flanigan 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.* Dec 1 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.* Nov 1 1998;19(3):238-244.
7. Brettle RP. Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection. *Int J STD AIDS.* Sep 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.* Oct 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.* Aug 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.* Dec 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.* Jul 1 2002; 18(10):699-704.
13. Staszewski S CJ, 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. Paper presented at: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston , MA .
14. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis.* Oct 1 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*. Apr 15 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*. Aug 1 2003;37(3):e41-43.
17. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray 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*. Dec 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*. Jul-Aug 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*. Sep-Oct 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 HIVNAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *Aids*. Oct 17 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*. Mar-Apr 2003;4(2):115-120.
23. Moyle GJ. NNRTI choice: has 2NN changed our practice? *AIDS Read*. Jul 2003;13(7):325-328.
24. Van Leth FHE, 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. Paper presented at: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 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*. Jul 1 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*. Jun 27 2002;346(26):2039-2046.
27. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (A1424-007): 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*. Jan 1 2003;32(1):18-29.
28. Haas DW, Zala C, Schrader S, Piliero P, Jaeger H, Nunes D, Thiry A, Schnittman S, Sension M. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *Aids*. Jun 13 2003;17(9):1339-1349.
29. Piliero PJ. Atazanavir: a novel HIV-1 protease inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. Sep 2002;11(9):1295-1301.
30. Gulick RM, 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. Paper presented at: 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 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. Paper presented at: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 14-17, 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*. Sep 26 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*. Jul 5 2002; 16 (10): 7-9.
35. UNAIDS. AIDS Epidemic Update: December 2003 (in press)
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 , Cote d'Ivoire . *AIDS* 2003; 17(suppl 3):S49-S54.
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):S55-S61.
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 (suppl 3):S103-S108.
40. Access to antiretroviral drugs and AIDS management in Senegal . *AIDS* 2003, 17 (suppl 3):S95-S101
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, in press.
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, in press.
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, in press.
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, Rekacewicz 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 Virmune Hepatic Safety Project. 14 th International Conference on AIDS. Barcelona , Spain . July 7-12, 2002 (abstract LBO15).
55. Imperiale SM, Stern JO, Love JT, et al. The VIRAMUNE (nevirapine) hepatic safety project: analysis of symptomatic hepatic events. 4 th International Workshop on Adverse Events and Lipodystrophy in HIV. San Diego , CA. September 22-25, 2002 (abstract 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:S21-33.
57. Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Virmune drug label. Revised June 20, 2003.
58. Lyons F, Hopkins S, McGeary A et al. Nevirapine tolerability in HIV infected women in pregnancy – A word of caution. 2 nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris , France . July 13-16, 2003 (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 (suppl 2):Abs 6623 (101 st Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, San Diego , May 21-24, 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. XIV International Conference on AIDS. Barcelona , Spain , July 7-12, 2002 (Abs. 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, Chotpitayasunondh T, Vanprapar 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 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston , MA , February 10-14, 2003 (Abs. 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 Suppl 5:S203-12, 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 . X Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston , MA . 2003: abstract 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. X Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston , MA . 2003: abstract 784.
77. Dean G, Back D, de Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentration (correspondence). *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 (correspondence). *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. XVI International AIDS Conference. Barcelona , Spain 2002. abstract 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 nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego , CA 2002: abstract #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 th International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA). Nairobi , Kenya 2003, abstract 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*. 2001 Mar 7;285(9):1155-63.
86. Ibbotson T, Perry CM. Lamivudine/zidovudine/abacavir: triple combination tablet. *Drugs* . 2003; 63(11):1089-98; discussion 1099-1100.