

FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA

Actualización en el tratamiento de la infección VIH. Interés para el dermatólogo

Resumen.—El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ha experimentado un cambio sustancial en los últimos años. Las nuevas terapias combinadas con inhibidores de proteasa han ampliado las expectativas de supervivencia de estos enfermos, así como mejorando su calidad de vida. Sin embargo, estos tratamientos antirretrovirales son cada vez más complejos y el dermatólogo ha de estar preparado para su manejo.

En este artículo revisamos los tratamientos disponibles en la actualidad, cómo debemos valorar su eficacia, cuándo debemos comenzar a administrarlos, cuándo interrumpirlos, qué efectos secundarios presentan, cuándo y cómo cambiar el tratamiento, la aparición de resistencias, cómo tratamos a las embarazadas, recién nacidos y adolescentes, el cumplimiento terapéutico y la especial relación médico enfermo que se establece en estos casos. Sin olvidar las numerosas interacciones medicamentosas que presentan los fármacos antirretrovirales entre sí y con los medicamentos habitualmente empleados en los pacientes VIH+. Se describen las pautas terapéuticas recomendadas en la actualidad, así como indicaciones prácticas para su manejo.

Palabras clave: Infección VIH. Inhibidores de la proteasa. Carga viral. Linfocitos CD4+. Resistencia.

MIGUEL ANGEL MUÑOZ PÉREZ
FRANCISCO CAMACHO
*Departamento de Dermatología.
Hospital Virgen Macarena. Sevilla.*

Correspondencia:

MIGUEL ÁNGEL MUÑOZ PÉREZ. Departamento de Dermatología. Hospital Virgen Macarena. Avda. Dr. Fedriani, s/n. 41009 Sevilla.

Aceptado el 28 de noviembre de 2000.

INTRODUCCIÓN

La percepción de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como una enfermedad mortal va cambiando en los últimos años, ya que los enfermos y la sociedad están deseosos de creer que esta enfermedad está cerca de convertirse, si no lo ha hecho ya, en una infección crónica más que precisa de un tratamiento intenso y constante, pero que, en definitiva, está bajo control. En esta revisión trataremos de aclarar hasta qué punto está fundado este optimismo, qué es lo que tenemos en este momento y a qué podemos aspirar en un futuro inmediato.

Intentaremos contestar a las siguientes preguntas: ¿con qué tratamos la infección por VIH?, ¿cuándo comenzamos el tratamiento?, ¿cómo valoramos su eficacia?, ¿cuándo hay que cambiar el tratamiento?, ¿qué opciones de cambio tenemos?, ¿cuándo y cómo lo interrumpimos?, ¿qué efectos indeseables tienen interés

para el dermatólogo?, ¿qué interacciones existen con medicamentos empleados en Dermatología?, ¿qué actitud tomar en el embarazo?, así como la aparición de resistencias, tratamiento de la infección aguda VIH, el cumplimiento terapéutico y la relación médico enfermo.

Pero hay una primera pregunta: ¿será de utilidad esta información para el dermatólogo? No podemos negar la alta incidencia de patología dermatológica en los pacientes VIH+ (1) que determina una alta frecuencia de visitas al dermatólogo durante la enfermedad, precisando éste de unos conocimientos mínimos sobre el manejo terapéutico de estos enfermos. Además somos los dermatólogos los que frecuentemente diagnosticamos la infección por VIH a partir de una manifestación cutánea inicial, siendo interrogados por el paciente sobre los tratamientos actualmente disponibles y la conveniencia o no de comenzarlos de forma precoz. Tampoco debemos olvidar la

interacción medicamentosa de los antirretrovirales con fármacos frecuentemente utilizados en Dermatología, así como la existencia de efectos cutáneos indeseables de estos fármacos, como redistribución de la grasa cutánea, toxicodermias, etc. Por último hay que recordar que la infección VIH es cada vez más una enfermedad de transmisión sexual (ETS) y como tal corresponde tratarla al dermatovenereólogo a pesar de su complejidad y dificultades.

¿CON QUÉ TRATAMOS LA INFECCIÓN VIH?

Para comprender el mecanismo de acción de estos fármacos revisaremos sus dianas moleculares:

- Transcriptasa inversa viral: enzima que transforma el ARN viral en ADN de doble cadena, para poder así integrarse en el ADN de la célula huésped.

Sus inhibidores pueden ser análogos de nucleósidos (INTI) o no análogos (INNTI).

- Proteasas virales: enzimas que catalizan rupturas específicas en las proteínas codificadas por el virus para posteriormente formar nuevas partículas virales (2).

En la **tabla I** se revisan los medicamentos disponibles en la actualidad, dosis e interacción con alimentos, eliminación metabólica y efectos adversos.

Históricamente hay que recordar que en 1988 se generalizó el empleo de la zidovudina (AZT) como monoterapia antirretroviral, que en 1990 aparecieron dos nuevos inhibidores de la transcriptasa inversa (ddI y ddC) que a partir de 1995 se combinan los tres anteriores y que hasta 1997 no aparecieron los inhibidores de proteasas, administrándose ya tres o cuatro medicamentos de forma conjunta. El esquema terapéutico actual suele combinar uno o dos inhibidores

TABLA I: FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EMPLEADOS EN LA ACTUALIDAD

<i>Fármacos (nombre comercial)</i>	<i>Dosis e ingesta</i>	<i>Eliminación</i>	<i>E. secundarios</i>
<i>Inhibidores nucleósidos transcriptasa inversa (INTI)</i>			
Zidovudina/AZT (Retrovir)	200 mg 3 × d, 300 mg 2 × d. No relación comidas.	Renal.	Anemia y/o neutropenia ¹ .
Didanosina/ddI (Videx)	125-200 mg 2 × d 1/2 hora antes o 1 h después comida	Renal 50%.	Pancreatitis. Neuropatía perif. Náuseas, diarreas.
Zalcitabina/ddC (Hivid)	0,75 mg 3 × d. No relación comidas.	Renal 75%.	Neuropatía perif. Estomatitis.
Estavudina/d4T (Zerit)	30-40 mg 2 × d (NRC).	Renal 50%.	Neuropatía perif.
Lamivudina/3TC (EpiVir)	150 mg 2 × d (NRC).	Renal no mod.	Toxic. mínima.
Abacavir/ABC (Zialgen)	300 mg (NRC).	Renal 82%.	Hipersensibilidad ² .
<i>Inhibidores no análogos transcriptasa inversa (INNTI)</i>			
Nevirapina (Viramune)	200-400 mg/d (NRC).	Citocromo P450.	Exantema, Trans ³ hepatitis.
Delavirdina (Rescriptor)	400 mg 3 × d (NRC).	Citocromo P450.	Exantema, cefalea Trans.
Efavirenz (Sustiva)	600 mg/d. Evitar comidas > 50% lípidos.	Citocromo P450.	Exantema, SNC.
<i>Inhibidores de proteasa (IP)</i>			
Indinavir (Crixivan)	800 mg 3 × d 1 h ant./2 h desp. Comida baja en grasas.	Citocromo P450.	RGC ⁴ .
Ritonavir (Norvir)	600 mg 2 × d + alimentos.	Citocromo P450.	RGC.
Saquinavir (Invirase/Fortovase)	400 mg 2 × d/1.200 mg 3 × d NRC/ + alimentos.	Citocromo P450.	RGC.
Nelfinavir (Viracept)	750 mg 3 × d + alimentos.	Citocromo P450.	RGC.

¹ Acidosis láctica con esteatosis hepática: rara, pero potencialmente muy grave, que puede producirse con todos los INTI.

² Reacción de hipersensibilidad (puede ser mortal), con fiebre, exantema, malestar, vómitos, etc.

³ Elevación transaminasas hepáticas.

⁴ Redistribución grasa cutánea, lipoatrofia.

de proteasa (IP) con dos inhibidores de la transcriptasa inversa (tabla II).

¿CÓMO VALORAMOS LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO?

Los dos parámetros que manejamos para precedir la probabilidad que tiene un enfermo de desarrollar SIDA son el conteo de linfocitos CD4 (grado de deterioro inmunológico) (3) y la carga viral (CV = cantidad de partículas virales en el plasma del enfermo) (4). Será esta CV la que emplearemos para monitorizar la eficacia del tratamiento, realizando la primera determinación a las 2-8 semanas de comenzar el tratamiento (reducción de 0,5 a 0,7 \log_{10}), y la segunda a las 12-16 semanas (CV indetectable, o sea, < 500 copias/ml). A partir de entonces repetiremos la determinación cada 3-4 meses (5). En la actualidad se utilizan dos métodos para cuantificar la CV: la bRNA y la PCR, alcanzando con esta última valores dobles que los obtenidos con la primera técnica. Así un valor de 10.000 c/ml con la bRNA equivale a 20.000 c/ml con PCR (6). Estas técnicas no permiten detectar CV inferiores a 500 c/ml, por lo que hasta ahora éste es el límite de detección aceptado. Sin embargo, ya existen métodos capaces de detectar CVs entre 25 y 50 c/ml, observándose que los enfermos con CV < 50 c/ml tienen una supresión viral más completa y prolongada que los que presentan CV < 500 c/ml (4). Respecto al conteo de linfocitos CD4, cada vez queda más en un segundo plano en cuanto a la valoración de la eficacia del tratamiento antirretroviral. Además, aproximadamente en el 20% de los pacientes VIH+ existe discordancia entre los valores de CV y los de linfocitos CD4: pacientes con disminución significativa de la CV, pero con disminuciones en vez de recuperaciones de los conteos de CD4. Y también al contrario, enfermos con recuperaciones de los CD4, pero con CV que no disminuyen adecuadamente. En estos casos se le da prioridad a la CV respecto a los CD4 (7).

¿CUÁNDO COMENZAMOS EL TRATAMIENTO?

Está clara la indicación del tratamiento en pacientes VIH+ sintomáticos: cuando haya criterios definitivos de SIDA (8) o bien con fiebre de más de 2 semanas de duración, aftas o consunción. Sin embargo, no existe consenso sobre cuándo comenzamos en pacientes asintomáticos (9-12), ya que hay especialistas que aconsejan comenzar el tratamiento durante el síndrome agudo de infección por VIH, otros se definen por empezar inmediatamente si la seropositividad se produjo en los 6 meses anteriores y un tercer grupo se inclina por hacer terapéutica sólo cuando el paciente presente una CV > 10.000 c/ml (bRNA) o > 20.000 c/ml (PCR) o en pacientes con conteos de

TABLA II: PAUTAS TERAPÉUTICAS RECOMENDADAS EN LA ACTUALIDAD. MODIFICADA DE USPHS/DSA (5)

Preferente

Elección de una opción de la columna A y una combinación de la columna B.

Columna A	Columna B
Indinavir	AZT + ddI
Nelfinavir	d4T + ddI
Ritonavir	AZT + ddC
Saquinavir SGC ¹	AZT + 3TC
Ritonavir + Saquinavir SGC o HGC ²	d4T + 3TC
Efavirenz	ddl + 3TC

Alternativo

Menos probable que originen supresión viral mantenida.

- Nevirapina o delavirdina + 2 INTI (columna B superior)³.
- Abacavir + AZT + 3TC⁴.

No recomendado de forma general

Origina beneficio clínico, pero sin supresión viral en la mayoría de los pacientes.

- 2 INTI (columna B superior).
- Saquinavir HGC + 2 INTI (columna B superior)⁵.

No recomendado

Datos en contra de su empleo, virológicamente indeseables o con toxicidades superpuestas:

- Todas las monoterapias⁶.
- d4T + AZT.
- ddC + ddI⁷.
- ddC + d4T⁷.
- ddC + 3TC.

¹ El empleo de 400 mg de ritonavir 2 x d + 400 mg de saquinavir-SGC (fortovase) 2 x d origina una eficacia similar al uso de 400 mg de saquinavir-HGC (invirase) 2 x d en combinación con ritonavir. Sin embargo, la combinación con fortovase no ha sido ampliamente estudiada y la toxicidad gastrointestinal es superior.

² Cuando se emplean regímenes parcialmente superiores se desarrolla resistencia de nivel elevado a 3TC a las 2-4 semanas. Su uso opcional es en regímenes combinados compuestos por tres fármacos que disminuyen la carga viral hasta límites indetectables.

³ La combinación de uno de los tres INNTI disponibles más dos INTI puede suprimir la viremia hasta niveles indetectables durante un tratamiento > 28 semanas. Se ha demostrado que un régimen terapéutico que contenga efavirenz se comporta favorablemente a la semana 48, no habiéndose realizado ensayos comparativos equivalentes con nevirapina o delavirdina. Hay que resaltar que el uso de uno de estos INNTI puede dar lugar a resistencia que imposibilite la eficacia de cualquier otro fármaco de la misma clase.

⁴ Las respuestas virológicas e inmunológicas obtenidas con abacavir + AZT + 3TC son equivalentes a las conseguidas con indinavir + AZT + 3TC en la semana 48. La duración de la supresión de la carga viral con este régimen, que incluye una única clase de fármacos (es decir, INTI), es incierta; además, abacavir se asocia con una reacción de hipersensibilidad potencialmente muy grave que puede amenazar la vida del paciente. Por todo ello hasta que se disponga de datos a más largo plazo respecto a un régimen compuesto por tres INTI + abacavir es preferible un régimen que contenga un IP o efavirenz.

⁵ No se recomienda el uso de saquinavir-HGC (invirase), excepto en combinación con ritonavir.

⁶ Según se comenta en el apartado «Consideraciones en mujeres embarazadas», con el fin de evitar la transmisión perinatal puede considerarse la administración de AZT en monoterapia como uso profiláctico en mujeres embarazadas con una carga viral baja y un recuento elevado de células CD4.

⁷ No se recomienda esta combinación de INTI debido a la ausencia de datos clínicos o toxicidades superpuestas.

CD4 < 500 células/ mm³. No obstante, hay otros especialistas que adoptan una opción más conservadora en aquellos enfermos con CD4 < 500 células/ mm³ y CV bajas, retrasando el inicio del tratamiento y realizando controles analíticos periódicos.

Aunque la mayoría de nosotros preferimos hacer tratamiento cuando el paciente presente una CV > 20.000 c/ ml por PCR, en la actualidad se están imponiendo indicaciones cada vez más agresivas, iniciando el tratamiento lo antes posible, basándose en consideraciones teóricas, si bien también existen datos en contra de este comienzo precoz (tabla III). La decisión final dependerá de balance de riesgo/ beneficio, los datos de laboratorio (CV y contajes CD4), sin olvidar el deseo del paciente y la probabilidad de que éste cumpla el tratamiento. Siempre comenzaremos de forma simultánea y a dosis completa con todos los medicamentos que compongan el régimen terapéutico elegido (13). Conviene recordar que en las mujeres la CV es un 50% menor para la misma tasa de CD4 y el mismo tiempo de progresión a SIDA, por lo que en ellas es recomendable comenzar tratamiento con CV > 5.000 (bRNA) o > 10.000 c/ ml (PCR) (14-15).

Respecto a los pacientes con enfermedad avanzada, comenzaremos de inmediato con el mismo tipo de régimen terapéutico ya comentado (tabla II), cuidando no interrumpirlo ante infecciones agudas oportunistas ni neoplasias. Sólo se interrumpirá en casos de toxicidad, intolerancia o interacciones farmacológicas (5). También hay que resaltar la posibilidad de interacción entre los antirretrovirales y los múltiples fármacos que toman estos pacientes con enfermedad

TABLA III: DATOS A FAVOR Y EN CONTRA DEL INICIO PRECOZ DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

A favor

- Máxima prevención del deterioro inmunológico.
- Retraso de la progresión a SIDA y mayor supervivencia.
- Control de la replicación viral y mutaciones. Disminución de la CV.
- Disminución del riesgo de toxicidad farmacológica.
- Posible disminución del riesgo de transmisión viral.
- Disminución del riesgo de selección de virus resistentes.

En contra:

- Disminución de la calidad de vida por los efectos secundarios de los medicamentos y por la cantidad de comprimidos que tiene que tomar al día.
- Limitación de las futuras elecciones de fármacos antirretrovirales debido al desarrollo de resistencia.
- Transmisión de virus resistentes a fármacos.
- Toxicidad desconocida a largo plazo de estos fármacos.
- Duración desconocida de la eficacia de los tratamientos antirretrovirales.
- Desarrollo más precoz de resistencia farmacológica.

avanzada. Los IP y los INNNTI inhiben el sistema hepático del citocromo p450, aumentando el riesgo de toxicidad de los medicamentos que utilizan esta vía, mientras que la nevirapina activaría la p450 reduciendo los niveles sanguíneos y, por tanto, la efectividad de los medicamentos que utilizan esta vía metabólica (16).

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN AGUDA

Entre el 50 y el 90% de los pacientes VIH+ presentan algún síntoma del síndrome retroviral agudo, si bien este cuadro no suele diagnosticarse en atención primaria por su similitud con un síndrome gripal u otras patologías habituales (tabla IV). De diagnosticarse, existe cierto consenso en comenzar el tratamiento de forma inmediata, aunque sean escasos los ensayos clínicos que demuestren un beneficio clínico a largo plazo (17-20). Los fundamentos teóricos que apoyarían este tratamiento precoz serían la menor diseminación del virus por el organismo, menor gravedad de la enfermedad aguda, prevención del daño inmunológico inicial y menor riesgo de transmisión del virus (21). El régimen terapéutico es el descrito en los casos anteriores (tabla II), debiendo comprobar a las 12 semanas que hemos alcanzado una CV indetectable; además hay que mantener el tratamiento de forma indefinida y monitorizar la CV y los CD4 cada 3-4 meses (22-24). También se recomienda esta pauta en aquellos pacientes con seroconversión demostrada en los 6 meses previos.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Se suprimirá de forma temporal por la aparición de efectos indeseables de los medicamentos, interacciones farmacológicas, primer trimestre del embarazo o, a veces, por la no disponibilidad de los medicamentos. Debemos suspender todos los medicamentos de forma simultánea con el fin de evitar la aparición de resistencias. No hay datos contrastados que cuantifiquen cuántas semanas o meses de interrupción inci-

TABLA IV: SÍNDROME RETROVIRAL AGUDO POR VIH. MODIFICADA DE USPHS/DSA (5)

- Fiebre (96%).
- Linfadenopatía (74%).
- Faringitis (70%).
- Exantema (70%).
- Mialgia o artralgia (54%).
- Diarrea (32%).
- Cefaleas (27%).
- Náuseas y vómitos (27%).
- Hepatoesplenomegalia (14%).
- Pérdida de peso (13%).
- Aftas (12%).
- Síntomas neurológicos (12%).

den de forma significativa en el pronóstico de la enfermedad, si bien es lógico pensar en reanudar el tratamiento lo antes posible.

EFFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los efectos secundarios más importantes ya se han resumido en la **tabla I** (25-26). Respecto a las interacciones, hay que destacar que los hipolipemiantes simvastatina y lovastatina no deben emplearse con IP y delavirdina, aunque son seguros con nevirapina y efavirenz. La rifampicina tampoco debe emplearse conjuntamente con los IP. El ritonavir es el único medicamento que presenta interacciones con analgésicos como meperidina, piroxicam y propoxifeno, fármacos cardíacos del tipo de la amiodarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina y bepridil, así como los psicotrópicos clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, bupropión y zolpidem y los neurolepticos clozapina y primocida. Midazolam y triazolam no deben emplearse con IP, delavirdin ni efavirenz. Los antihistamínicos como astemizol y terfenadina son incompatibles con los IP, al igual que los derivados del cornezuelo de centeno (dihidroergotamina y ergotamina) que, además, son incompatibles con delavirdina y efavirenz. Entre los fármacos gastrointestinales hay que resaltar que el cisapride está contraindicado en pacientes en tratamiento con IP y con dalavardina. No debemos emplear bloqueantes H-2 ni inhibidores de la bomba de protones en pacientes en tratamiento con dalavardina. El ketoconazol y antibacterianos como claritromicina y rifabutina afectan los niveles séricos de los IP y los INNTI, precisando ajustar la dosis. En la **tabla V** se recogen los fármacos relacionados con VIH con toxicidades superpuestas (5).

CAMBIO DE TRATAMIENTO

El régimen terapéutico administrado puede fracasar por diferentes motivos:

- Resistencia viral inicial, documentándose porque no se alcanza una CV indetectable a los 4-6 meses de comenzar el tratamiento; o desarrollo posterior de resistencias a uno o varios de los fármacos del esquema terapéutico teóricamente supresor, observándose que sube la CV después de una supresión inicial correcta.
- Régimen incompleto, no supresor.
- Interacciones con otros medicamentos.
- Toxicidad.
- Alteraciones en la absorción o metabolismo de los fármacos.
- Falta de cumplimiento por parte del paciente.

En caso de toxicidad sustituiremos el fármaco por otro de la misma clase y potencia. En los demás casos cambiaremos el régimen terapéutico en su totalidad, procurando que sean fármacos que no se hayan administrado previamente al paciente y que además no generen resistencia cruzada con medicamentos tomados con anterioridad (5). Como criterio aceptado deberemos cambiar el tratamiento cuando aumente más de tres veces la CV no atribuible a infección intercurrente, vacunación o metodología del ensayo. Recordemos que ante un aumento significativo de la CV deberemos repetir esta determinación en el mismo laboratorio y con la misma técnica. En la actualidad también se considera criterio para el cambio de régimen terapéutico el estar en tratamiento sólo con dos INTI aún con viremias indetectables.

TABLA V: FÁRMACOS RELACIONADOS CON EL VIH CON TOXICIDADES SUPERPUESTAS. MODIFICADA DE USPHS/DSA (5)

<i>Exantema</i>	<i>Hepato- toxicidad</i>	<i>Nefrotoxicidad</i>	<i>Supresión medular</i>	<i>Diarrea</i>	<i>Efectos oculares</i>	<i>Pancreatitis</i>	<i>Neuropatía periférica</i>
Abacavir.	Delavirdina.	Adefovir.	Cidofovir.	Didanosina.	Didanosina.	Didanosina.	Didanosina.
Cotrimoxazol.	Efavirenz.	Aminoglucósidos.	Cotrimoxazol.	Clindamicina.	Etambutol.	Cotrimoxazol.	Isoniacida.
Dapsona.	Fluconazol.	Anfotericina B.	Quimioterapia.	Nelfinavir.	Rifabutina.	Lamivudina	Estavudina.
INNTI.	Isoniacida.	Cidofovir.	citotóxica.	Ritonavir.	Cidofovir.	(niños).	Zalcitabina.
IP.	Itraconazol.	Foscarnet.	Dapsona.			Pentamidina.	
	Ketoconazol.	Indinavir.	Flucitosina.			Ritonavir.	
	Nevirapina.	Pentamidina.	Ganciclovir.				
	INTI.	Ritonavir.	Hidroxiurea.				
	IP.		Interferón.				
	Rifabutina.		Primaquina.				
	Rifampicina.		Pirimetamina.				
			Ribavirina.				
			Sulfadiazina.				
			Trimetrexato.				
			Zidovudina.				

DESARROLLO DE RESISTENCIAS

Es la primera causa de fracaso terapéutico, detectándose inicialmente por el aumento de la carga viral y más tarde por el descenso de los CD4 o la aparición de sintomatología asociada a la infección VIH. Cuando se produce la infección VIH surgen variantes genéticamente diferentes en cada individuo, apareciendo mutaciones farmacológicas aisladas incluso antes del comienzo del tratamiento, seleccionándose estas cepas sobre todo con regímenes terapéuticos parcialmente supresores (27-28). Por tanto, cuanto más potente sea el tratamiento para inducir supresión viral prolongada (CV indetectable) menor será la la probabilidad de aparición de resistencias farmacológicas. Existen ensayos genotípicos para detectar variantes genéticas del VIH con resistencias farmacológicas específicas. Estas variantes genéticas están registradas y puede consultarse su resistencia farmacológica asociada en la siguiente dirección de internet: <http://hiv-web.lanl.gov> (5). Del mismo modo podemos realizar ensayos fenotípicos determinando las concentraciones inhibitorias *in vitro* (50 y 90% de inhibición) de los diferentes fármacos sobre la cepa del virus del paciente, siempre y cuando el paciente esté recibiendo tratamiento, ya que el virus nativo sustituye a las cepas resistentes en ausencia de presión farmacológica. El conocer qué medicamento ha inducido la resistencia farmacológica no evitará que tengamos que sustituir todos los fármacos del régimen terapéutico por otros sin resistencia cruzada con el medicamento responsable de la resistencia (29).

CONSIDERACIONES EN ADOLESCENTES, EMBARAZADAS Y RECIÉN NACIDOS

La historia natural de la infección por VIH en niños es diferente que la de los adultos (30). La mayoría de ellos han adquirido la infección por transmisión vertical y presentan una supervivencia más prolongada que los adultos; sin embargo, tenemos que hacer algunas puntualizaciones respecto a los adolescentes: la mayoría de ellos han adquirido la infección por vía sexual o por drogas intravenosas y su evolución es similar a la de los adultos, lo que implica desestimar la actitud expectante que podemos aplicar a los niños y realizar un tratamiento lo más precoz e intenso posible como hacemos con los adultos (5).

En la actualidad se desconoce la repercusión potencial del tratamiento sobre el feto y el recién nacido, admitiéndose tanto una conducta expectante como un tratamiento agresivo, similar a las no embarazadas, durante el primer trimestre de gestación (31-32). La zidovudina (AZT) es el único fármaco con capa-

TABLA VI: PROFILAXIS DE TRANSMISIÓN PERINATAL CON AZT. MODIFICADA DE USPHS/DSA (5)

Antes de la parto

- Comienzo en las semanas 14-34 de gestación y continúa todo el embarazo:
 1. AZT oral 100 mg cinco veces al día.
 2. Régimen alternativo aceptable:
 - AZT oral 200 mg tres veces al día.
 - AZT oral 300 mg dos veces al día.

Intraparto

- AZT 2 mg/kg intravenoso durante 1 hora, seguido de infusión continua de 1 mg/kg por vía intravenosa hasta finalizar el parto.

Postparto

- AZT oral al recién nacido (jarabe 2 mg/kg cada 6 horas) durante las seis primeras semanas de vida, comenzando 1-8 horas tras el parto.

cidad demostrada de disminuir (66%) el riesgo de transmisión perinatal, independientemente de su efecto sobre la carga viral; así, para similares niveles de CV las mujeres en tratamiento con AZT presentan unas menores tasas de transmisión del VIH al feto (33-35). Por tanto, para gestantes con CV < 10.000/20.000 (bRNA/PCR) y CD4 > 500 células/mm³ es aconsejable prescribir AZT oral de forma aislada debido a la escasa posibilidad de resistencias durante el segundo y tercer trimestre, e intravenoso intraparto y al RN en las primeras 6 semanas de vida (tabla VI) (36, 37). Sin embargo, en gestantes con enfermedad más avanzada se recomienda un régimen combinado de tres o cuatro fármacos (tabla II) que incluya al AZT. Si no lo incluyera se recomienda añadir AZT intraparto y al recién nacido. Si la paciente presiona para suprimir el tratamiento antirretroviral previo durante el primer trimestre hay que informarle que es posible que aumente la CV y el riesgo de transmisión al feto, además de la progresión de la enfermedad en la madre (38). Si a pesar de nuestro consejo insiste en interrumpir el tratamiento ha de suspender todos los fármacos, y de forma simultánea, para evitar la aparición de resistencias.

CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO Y RELACIÓN MÉDICO-ENFERMO

Debido a la cronicidad del tratamiento, número de comprimidos diarios y especiales características psicosociales de gran parte de estos enfermos VIH+ es fundamental evaluar el grado de cumplimiento esperado por parte del paciente, insistiendo en la importancia del mismo y logrando una relación médico-enfermo que refuerce positivamente dicho cumplimiento.

Abstract.—Treatments for human immunodeficiency virus infection have shown a substantial change in the last four years. New combined therapies including protease inhibitors have increased sepevience expectation, and improved life quality. However, these antiretroviral treatments are more complex and dermatologists should be ready to their management.

In this paper we review treatments now available, when we begin to treat, how to evaluate their efficacy, when we stop treatment, side effect they show, when and how we change the treatment, resistance appearance, therapy for pregnant women, therapy compliance, and the special doctor to patient relationship of these cases. Remaining the numerous drugs interactions between them, and among several drugs usually used in HIV positive patients. Currently recomended therapy guide is described, and also, practical indications are included.

Muñoz Pérez MA, Camacho F. Update on HIV infection treatment. Interest for the dermatologist. Actas Dermosifiliogr 2001;92:1-8.

Key words: HIV infection. Protease inhibitors. Viral load. CD4+ lymphocytes. Resistance.

BIBLIOGRAFÍA

- Muñoz MA, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F, Colmenero MA. Dermatologic findings and lymphocytes CD4 correlation in a 38-month prospective study of 1161 HIV-1-positive IVDA predominant patients. *Br J Dermatol* 1998; 139:33-9.
- Greene W. Mechanisms of disease: the molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:308-16.
- Stein D, Korvick J, Vermund S. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis* 1992;165:352-63.
- Mellors J, Muñoz A, Giorgi J, y cols. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.
- USPHS/ DSA Prevention of Oportunistic Infections Working Group: 1997 USPHS/ IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infection in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1997;46:1-46.
- Perlson A, Essunger Y, Cao Y, y cols. Decay characteristics of HIV-1- infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997;387:188-91.
- Raboud J, Montaner J, Conway B, y cols. Variations in plasma RNA levels, CD4 cell counts, and p24 antigen levels in clinically stable men with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1996;174:191-4.
- CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41.
- Fischl M, Richman D, Hansen H, y cols. The safety and efficacy of zidovudine in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 infection: a double blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1990;112:727-37.
- Hammer S, Katzenstein K, Hughes M, y cols. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;335:1081-90.
- Volberding P, Lagakos S, Grimes J, y cols. The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection: prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. *JAMA* 1994;272:437-42.
- Volberding P, Lagakos S, Koch M, y cols. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990;322:941-9.
- D'Aquila R, Hughes M, Johnson V, y cols. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:1019-30.
- Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, y cols. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* 1998;352:1510-4.
- Moore RID, Cheever L, Keruly JIC, Chaisson RE. Lack of sex differences in CD4 to HIV1 RNA viral load ratio. *Lancet* 1999;353:463-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. Clinical update impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV infected tuberculosis patients with rifampicine. *MMWR* 1996;45:921-5.
- Schacker T, Collier A, Hughes J, y cols. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;125:257-64.
- Kinloch-de Loes S, De Saussure P, Saurat J, y cols. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis* 1993;17:59-65.
- Tindali B, Cooper D. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS* 1991;5:1-14.
- Niu M, Stein D, Schnittman S. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993;168:1490-501.
- Lafeuffiade A, Poggi C, Tamalet C, y cols. Effects of a combination of zidovudine, didanosine, and larnivudine on primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1997;175:1051-5.
- Hoen B, Harzic M, Fleury H, y cols. ANRS053 trial of zidovudine, larnivudine, and ritonavir combination in patients with symptornatic primary HIV-1 infection: preliminary results. IV Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas. Washington DC, 22-26 de enero de 1997. Abstract 232. p. 107.
- Tamalet C, Poizot Martin I, LaFeuilade A, y cols. Viral load and genotypic resistance patten in HIV-1 infected patients treated by a triple combination therapy including nucleoside and protease inhibitors initiated at primary infection. IV Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas. Washington DC, 22-26 de enero de 1997. Abstract 592. p. 174.46.
- Perrin L, Markowitz M, Calandra G, y cols. An open treatment study of acute HIV infection with zidovudine, lar-

- nivudine and indinavir sulfate. IV Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas. Washington DC, 22-26 de enero de 1997. Abstract 238. p. 108.
25. Sandberg J, Slikker W. Developmental pharmacology and toxicology of anti-HIV therapeutic agents dideoxynucleosides. *FASEB J* 1995;9:1157-63.
 26. Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P, y cols. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. *J Infect Dis* 1998;178:368-74.
 27. Schuurman R, Nijhuis M, Van Leeuwen R, y cols. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistance virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995;171:1411-9.
 28. Keulen W, Back N, Van Wijk A, y cols. Initial appearance of the 11841 le variant in lamivudine-treated patients is caused by the mutational bias of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *J Virol* 1997;71:3346-50.
 29. Carpenter C, Fischl M, Hammer S, y cols. Updated recommendations of the International AIDS Society Panel. *JAMA* 1997;277:1962-9.
 30. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 382, Version 2.0, 26 de mayo de 1998.
 31. O'Sullivan M, Boyer P, Scott G, y cols. The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: phase I acquired immunodeficiency syndrome clinical trials group study (protocol 082). *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1510-6.
 32. Moodley J, Moodley D, Pillay K, y cols. Antiviral effect of lamivudine alone and in combination with zidovudine in HIV-infected pregnant women. IV Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas. Washington DC, 22-26 de enero de 1997. Abstract 607. p. 176.
 33. Mulder J, Cooper D, Athiesen L, y cols. Zidovudine twice daily in asymptomatic subjects with HIV infection and a high risk of progression to AIDS: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *AIDS* 1994;8:313-21.
 34. Mannucci P, Gringeri A, Savidge G, y cols. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of twice-daily zidovudine in asymptomatic hemophiliacs infected with the human immunodeficiency virus type 1. *Br J Haematol* 1994;86:174-9.
 35. Cooper D, Gatell J, Kroon S, y cols. Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ counts greater than 400 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1993;329:297-303.
 36. Centers for Disease Control and Prevention. Administration of zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission. Thailand, 1996-1998. *MMWR* 1998;47:151-4.
 37. Eastman P, Shapiro D, Coombs R, y cols. Maternal genotypic ZDV resistance and failure of ZDV therapy to prevent mother-child transmission. Abstracts de la IV Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas. Washington DC, 22-26 de enero de 1997. Abstract 160. p. 516.
 38. Minkoff H, Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:478-89.