



Tratamiento para adultos y adolescentes infectados por VIH

Anselmo Rosales¹.
Mario Comegna².

¹Inmunólogo Hospital General del Este "Domingo Luciani", Servicio de Inmunología. Piso 1 rosalesa@telcel.net.ve

²Infectólogo Hospital Vargas de Caracas Servicio de Infectología
mcomegna@cantv.net

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

La disponibilidad de nuevos fármacos antirretrovirales ha logrado cambiar drásticamente el curso clínico de la infección por VIH a tal punto de transformar una enfermedad mortal en una enfermedad infecciosa crónica tratable, con disminución importante de la mortalidad (de 29,4% persona/año en 1995 a 8,8% persona/año en 1997). En los actuales momentos, contamos con 17 fármacos y nuevas drogas en fase clínica, las cuales están en espera de aprobación por la FDA (Food and Drugs Administration).

INTRODUCCIÓN

Apego o Adherencia al Tratamiento: Capacidad del paciente de cumplir estrictamente el tratamiento en la forma indicada.

Carga Viral: Se refiere a la cantidad de partículas virales de VIH circulantes en la sangre, la cual se reporta usualmente como el número de copias de ARN virales en un ml de plasma (en realidad el término correcto es viremia plasmática). Este estudio es el apropiado para evaluar el impacto de los fármacos antiretrovirales y el éxito terapéutico. Este examen debe ser solicitado en determinadas circunstancias. Existen varios métodos siendo los más utilizados el Amplicor y el Chiron Quantiplex TM 3.0 Assay (bDNA).

Carga Viral Indetectable: Se refiere a aquella carga viral que es menor de 50 copias/ml o menor de 400 copias/ml dependiendo del método de detección utilizado. Este valor constituye uno de los parámetros básicos para evaluar la respuesta al tratamiento.

Estudios de Resistencia Viral: Estudios especializados de genotipo y/o fenotipo del VIH que se realizan en situaciones especiales.

Falla Terapéutica: Esquema terapéutico con el cual no se logran los objetivos deseados (mejoría clínica, aumento de los Linfocitos CD4 y disminución significativa de la carga viral en un período determinado).

Linfocitos T CD4: Subpoblación de linfocitos T de importancia primordial en la inmunidad humoral y celular; esta subpoblación induce a células efectoras a realizar sus funciones inmunológicas, las cuales incluyen producción de anticuerpos e inmunidad mediada por células (hipersensibilidad retardada). La pérdida de estas células en la infección por VIH se correlaciona in vivo con disminución de la respuesta a antígenos e incremento de la susceptibilidad a infecciones oportunistas y a ciertos tipos de neoplasias (Sarcoma de Kaposi, Linfomas etc).

Pacientes Vírgenes o Naïve: Pacientes que nunca han recibido terapia antirretroviral.

Síndrome Retroviral Agudo: Es el cuadro clínico que aparece en el periodo comprendido entre las cuatro y siete semanas posteriores a la exposición del virus, se estima que entre el 50 al 90% de los pacientes experimentan por lo menos algunos de los siguientes síntomas o signos: fiebre (90%), linfadenopatías (74%), rash (70%), mialgias, artralgias, cefalea, pérdida de peso etc. Usualmente esta fase no es diagnosticada debido a que su sintomatología es inespecífica siendo muy similar a un cuadro tipo mononucleosis y en ciertas ocasiones puede cursar en forma asintomática.

Terapia Antiretroviral de Alta Eficacia (TARVAE): Régimen terapéutico cuyo objetivo básico es reducir la carga viral a niveles no detectables. Este régimen está constituido por 3 ó más fármacos antiretrovirales utilizados en forma combinada. Esta terapia es conocida en inglés por las siglas HAART (highly active antiretroviral therapy)

Terapia de Refuerzo o Booster: Esquema terapéutico donde se utilizan dosis muy bajas de un fármaco para aumentar el efecto farmacocinético de otro.

Terapia de Rescate: Régimen terapéutico utilizado en pacientes que han fallado al menos a dos (2) esquemas terapéuticos previos.

TERAPIA DE ALTA EFICACIA

Objetivos

1. Clínico: Reducir la morbi-mortalidad y mejorar la calidad de vida del paciente.
2. Viroológico: Reducir la carga viral a niveles no detectables en el menor tiempo posible (ideal 4-6 meses posterior al tratamiento) y en forma duradera.
3. Inmunológico: Restaurar y preservar la función inmunológica tanto cuantitativa (aumento de la subpoblación CD4) como cualitativa (respuesta inmunológica antígeno-específica).
4. Terapéutico: Uso racional de fármacos antiretrovirales para mantener opciones terapéuticas, facilitar adherencia al tratamiento, evitar las fallas, efectos adversos e interacciones con otros medicamentos.
5. Epidemiológico: Reducir la transmisión de la infección.

Inicio de Tratamiento

Previo al inicio del tratamiento a todos los pacientes con diagnóstico de infección por VIH, debe realizársele:

1. Historia Clínica Completa.
2. Hematología Completa, química sanguínea, (incluyendo pruebas de funcionalismo hepático, perfil lipídico), examen de heces, orina.
3. Contaje de linfocitos CD4, CD8 e índice CD4/CD8.

4. Carga Viral.

5. Evaluaciones adicionales que incluyen test de rutina para prevenir o tratar infecciones o neoplasias (PPD, VDRL, radiología de tórax, evaluación ginecológica con Papanicolaou) y otras pruebas clínicamente indicadas como serología para Hepatitis A, B y C. Otros estudios serológicos o paraclínicos serán indicados cuando se justifiquen su realización (serología para Toxoplasma, Citomegalovirus etc.). La evaluación clínica, y el conteo de los linfocitos CD4 nos permite clasificar la infección por VIH según el sistema revisado por el CDC en 1993.

En relación al conteo de los Linfocitos CD4, carga viral y exámenes de rutina además de indicarse previamente al tratamiento deben ser realizados cada cuatro (4) meses (salvo condiciones especiales que ameriten su realización antes del tiempo previsto).

Cuando Iniciar el Tratamiento

1. Síndrome Retroviral Agudo
2. Seroconversión menor de seis (6) meses.
3. Profilaxis Post - Exposición laboral o Sexual.
4. Infección Crónica según categoría Clínica, conteo de linfocitos CD4 y carga viral.

Indicaciones para Solicitar la Carga Viral (Anexo 1)

1. Sospecha de Síndrome Retroviral Agudo
2. Evaluación inicial de la infección.
3. Cada cuatro (4) meses en pacientes sin tratamiento.

Pre iniciación del tratamiento.

4. A las 4 ó 6 semanas post inicio de la terapia.
5. Cada tres o cuatro (4) meses en pacientes bajo terapia.
6. Deterioro clínico o disminución significativa de los linfocitos CD4

Fallas Terapéuticas

1. No lograr que la carga viral disminuya diez veces ($\log_{10}$) su valor inicial en el control de las 4 ó 6 semanas
2. Incapacidad para suprimir la carga viral a niveles no detectables a los 4 ó 6 meses de iniciada la terapia.
3. Reaparición de niveles de carga viral detectables posterior y/o aumento de 3 veces o más del valor base de la carga viral no atribuido a infecciones intercurrentes, inmunizaciones o a la metodología utilizada.
4. Descenso persistente de los linfocitos CD4.
5. Deterioro clínico

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN VIH, CDC 1993

	Categoría Clínica		
Categoría CD4	A	B	C
	A1	B1	C1
	A2	B2	C2
	A3	B3	C3
(1) $\geq 500/\text{mm}^3$			
(2) 200-499/ mm^3			

(3)<200/mm ³	
-------------------------	--

Nota: las categorías incluidas en la zona sombreada indican SIDA.

Categoría Clínica A

1. Infección asintomática.
2. Linfadenopatía generalizada persistente.
3. Infección Aguda (Primaria).

Categoría Clínica B

Sintomático condiciones no A no B

1. Angiomatosis bacilar.
2. Candidiasis vulvovaginal persistente más de un 1 mes, con pobre respuesta al tratamiento.
3. Candidiasis orofaríngea.
4. Displasia cervical o carcinoma in situ.
5. Síntomas constitucionales: fiebre (38,5°C) o diarrea mayor de 1 mes.

Categoría Clínica C

Condiciones clínicas que definen SIDA

1. Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Cancer Cervical Invasivo.
3. Coccidioidomicosis, extrapulmonar.
4. Cryptococosis, extrapulmonar.
5. Cryptosporidiosis con diarrea mayor de un (1) mes..
6. Retinitis por Citomegalovirus o infección por Citomegalovirus en bazo, hígado o nódulos linfáticos.
7. Ulceras muco-cutáneas de un (1) mes o más de duración, bronquitis neumonitis o esofagitis por Herpes simplex.
8. Histoplasmosis extrapulmonar o diseminada.
9. Isosporiasis con diarrea mayor de un (1) mes
10. Neumonía por Pneumocystis carinii.
11. Neumonía bacteriana recurrente (más de dos episodios en un año).
12. Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
13. Infecciones por Mycobacterium avium o kansasii extrapulmonar o diseminada.
14. Nocardiosis.
15. Toxoplasmosis del S.N.C.
16. Salmonelosis recurrente o diseminada.
17. Strongiloidiasis extraintestinal.
18. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
19. Sarcoma de Kaposi .
20. Linfoma primario del S.N.C, linfoma inmunoblastico o linfoma de Burkitt.
21. Síndrome de desgaste.

TRATAMIENTO EN PERSONAS CON INFECCIÓN CRÓNICA

Categoría Clínica	Linfocitos CD4	Viremia Plasmática	Recomendación

Sintomático	Cualquier valor	Cualquier Valor	tratar
Asintomático	<350/mm ³	Cualquier Valor	tratar
Asintomático	>350/mm ³	>30,000(bDNA) ó >55,000(RT-PCR)	tratar
Asintomático	>350/mm ³	<30,000(bDNA) ó <55,000(RT-PCR)	Diferir el Tratamiento y Observar

La elección del esquema de medicamentos a utilizar es una decisión de cada médico de acuerdo a cada caso en particular, se deben evaluar las condiciones del paciente, adherencia y características de las drogas antivirales seleccionadas. Las ventajas de iniciar precozmente la terapia es la reducción de la carga viral, con la consiguiente disminución de la progresión de la enfermedad; sin embargo se debe tomar en cuenta que puede presentarse un deterioro de la calidad de vida por aparición de efectos adversos, toxicidad a largo plazo, desarrollo temprano de resistencia y limitación de las opciones terapéuticas futuras.

En el momento que se decide iniciar tratamiento se pueden considerar diferentes combinaciones como:

1. 2INTR + 1 IP
2. 2INTR + 1INNTR
3. 1INTR + 1INNTR + IP
4. 3INTR

Los Esquemas que contienen Inhibidores de Proteasas (IP): Son combinaciones de eficacia comprobada, necesitándose de múltiples mutaciones para crear resistencia, actúan en dos niveles(Transcriptasa reversa y Proteasa), los problemas que generan son poca adherencia por efectos colaterales y toxicidad a largo plazo.

Esquema en donde se combina un Inhibidores No Nucleosidos Transcriptasas Reversa (INNTR) + dos Inhibidores Análogos Nucleósidos de Transcriptasa Reversa (INTR):son combinaciones más fáciles de tomar, si la comparamos con las anteriores, con menos efectos colaterales, sin embargo la resistencia puede aparecer con una o pocas mutaciones.

Esquemas que combinan 3INTR: Son de fácil uso, mayor adherencia, menos efectos adversos, su eficacia a largo plazo no ha sido comprobada.

INHIBIDORES ANÁLOGOS NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA(INTR)

Inhibidores Análogos Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa(INTR)

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Presentación	Dosis	Reacciones Adversas
Zidovudine (AZT/ZDV)	Retrovir	Cápsulas de 100 mgrs / Tabletas de 300 mgrs / Solución EV 10 mg/ml / Solución oral 10 mgrs/ml	300 mgrs cada 12 horas / 200 mgrs cada 8 horas Se puede tomar sin tomar en cuenta las comidas	Nauseas, cefalea, fatiga, anemia, neutropenia, neuropatía, miopatía

Diadanosine (ddI)	Videx	Tabletas de 25, 50, 100, 150 y 200 mgrs Polvo de 100, 167, 250 mgrs. Cápsula: 400 mgrs	Pacientes con menos de 60 Kgrs: 125 mgrs cada 12 horas, 167 mgrs (polvo) cada 12 horas Pacientes con más de 60 Kgrs: 200 mgrs dos veces al día, 250 mgrs (polvo) cada 12 horas o 400 mgrs una vez al día. Se debe tomar media hora antes o dos horas después de las comidas	Neuropatía periférica(15%), pancreatitis rara, náuseas, diarrea
Zalcitabine(ddC)	Hivid	Tabletas de 0,375 y 0,75 mgrs	0,75 mgrs cada 8 horas, Se puede tomar sin tomar en cuenta las comidas	Neuropatía periférica (17 a 31%), úlceras orales
Lamivudine(3TC)	Epivir	Tabletas de 150 mgrs / Solución oral 10mgrs/ml	150 mgrs cada 12 horas Se puede tomar sin tomar en cuenta las comidas	Usualmente bien tolerada
Stavudine(d4T)	Zerit	Cápsulas de 15, 20, 30 y 40 mgrs / Solución oral 1 mgr/ml	40 mgrs cada 12 horas para personas con más de 60 Kgrs de peso, 30 mgrs cada 12 horas para personas con menos de 60 kgrs de peso Se puede tomar sin tomar en cuenta las comidas	Neuropatía periférica
Abacavir(ABC)	Ziagen	300 mgs cada 12 horas	Tabletas de 300 mgrs / Solución oral de 20 mgrs/ml Se puede tomar sin tomar en cuenta las comidas, el alcohol aumenta los niveles de ABC	Reacciones de hipersensibilidad 4 % (fiebre, rash, reacciones gastrointestinales y respiratorias, se resuelve después de 2 días de discontinuar la medicación y no debe reiniciarse
Zidovudine más Lamivudine	Combivir	Tableta que contiene 300 mgrs de ZDV + 150 mgrs de 3TC	1 tableta cada 12 horas Se puede tomar sin tomar en cuenta las comidas	
Zidovudine más Lamivudine más Abacavir	Trizivir	Tabletas que contienen 300 mgrs de ZDV + 150 mgrs de 3TC + 300 de ABC	1 tableta cada 12 horas Se puede tomar sin tomar en cuenta las comidas	

Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa(INNTR)

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Presentación	Dosis	Reacciones Adversas

Delavirdine	Rescriptor	Tabletas de 100 y 200 mgrs	400mgrs cada 8 horas Se puede tomar sin tomar en cuenta las comidas	Rash transitorio, elevación transaminasas, cefalea, inhibidor de la Subunidad 3A4/P450.
Nevirapine	Viramune	Tabletas de 200 mgrs / Suspensión 12 horas o 400 mgrs una vez al día. Se puede tomar sin tomar en cuenta las comidas.	200 mgrs una vez al día por dos semanas luego aumentar a 200 mgrs cada 12 horas o 400 mgrs una vez al día.	Rash transitorio, hepatitis, inductor de p450 /3A4.
Efavirenz	Stocrin Sustiva	Cápsulas de 50, 100 y 200 mgrs	600 mgrs una vez al día, antes de dormir, evitar tomarla después de ingerir alimentos ricos en grasas (aumenta sus niveles en su uso en mujeres en edad fértil, solo se puede utilizar si usan adecuados métodos anticonceptivos).	Mareos, insomnio, alucinaciones, pobre concentración, rash transitorio, inductor del citocromo P450/3A4 Teratogénico en monos/ evitar su uso en mujeres en edad fértil, solo se puede utilizar si usan adecuados métodos anticonceptivos.

Inhibidores de Proteasas (IP)

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Presentación	Dosis	Reacciones Adversas
Indinavir	Crixivan	Cápsulas de 200, 333 y 400 mgrs	800 mgrs cada 8 horas, si se toma con ddl separar las dosis por un periodo de 1 hora. Tomar una hora antes o dos horas después de la comidas; puede tomarse con leche descremada o comidas ligeras bajas en grasa	Nefrolitiasis, Intolerancia gástrica, náuseas, vómitos, ictericia a predominio de la indirecta, caída del cabello, cefalea Redistribución anormal de la grasa corporal, con dislipidemia, hiperglicemia
Ritonavir	Norvir	Cápsulas de 100 mgrs / Suspensión de 600 mgrs/7,5 ml	Iniciar con 300 cada 12 horas e incrementar la dosis hasta llegar a 600 mgrs cada 12 horas en un periodo de 14 días, Si se toma con ddl separar la dosis por un periodo de 2	Náuseas, vómitos, diarrea, adormecimiento alrededor de los labios, hepatitis, pancreatitis, elevación de triglicéridos, transaminasas, CPK y ácido urico Redistribución anormal de la

			horas,tomarlo en lo posible con alimentos.	grasa corporal, con dislipidemia, hiperglicemia
Saquinavir cápsulas blandas	Fortovase	Cápsulas de 200 mgrs	1600 mgrs cada 12 horas ó 1200 mgrs cada 8 horas.Tomarlo con comida.	Intolerancia gástrica, nausea y diarrea. Cefalea, elevación de transaminasas Redistribución anormal de la grasa corporal, con dislipidemia e hiperglicemia
Amprenavir	Agenerase	Cápsulas de 150 mgrs / Solución oral 15 mgrs/ml (Las dos presentaciones no son equivalentes por lo que no pueden ser intercambiadas)	1200 mgrs cada 12 horas, evitar tomarlo con alimentos ricos en grasas.	Rash, diarrea, nausea, vomito, redistribución anormal de la grasa corporal, con dislipidemia e hiperglicemia Comentario: La presentación oral contiene propylene glycol por lo que está contraindicado en mujeres embarazadas y niños menores de 4 años, pacientes con insuficiencia renal o hepática y pacientes tratados con Disulfiran o metronidazol
Nelfinavir	Viracept	Tabletas de 250 mgrs Solución polvo 50mg/gr	1250 mgrs cada 12 horas o 750 mgrs cada 8 horas Tomarlo con comida	Nauseas, diarrea, redistribución anormal de la grasa corporal, con dislipidemia, e hiperglicemia
Lopinavir/ Ritonavir	Kaletra	Cápsulas de 133,3 mgrs de lopinavir + 33,3 mgrs de ritonavir Solución oral de 80 mgrs de lopinavir + 20 mgrs de ritonavir / ml	3 cápsulas cada 12 horas Tomarlo con comida. Se recomienda almacenarlo entre 2 y 8°C. Aumentar la dosis de Kaletra a 4 cápsulas cada 12 horas si se coadministra con Efavirenz o Nevirapine.	Nausea, vomito, diarrea, astenia, elevación de transaminasas, , redistribución anormal de la grasa corporal, con dislipidemia, e hiperglicemia

Drogas que no deben administrarse con Inhibidores de Proteasas: Simvastatina, Lovastatina, Rifampicina, Astemizole, Terfenadina, Cisapride, Midazolam, Triazolam, Dihidroergotamina, Ergotamina, Hierbas de St. John.

En el caso de Ritonavir además de las anteriores se debe evitar: Amiodarona, Flecainide, Propafenone, Quinidina.

Drogas que no pueden utilizarse en combinación con Inhibidores No Nucleósidos de Transcriptasa Reversa:

Delavirdine: Simvastatina, Lovastatina, Rifampicina, Rifabutina, Astemizol, Terfenadina, Cisapride, Bloqueadores H2, Inhibidores de la bomba de protones, Midazolam, Triazolam, Dihidroergotamina, Ergotamina.

Efavirenz: Astemizole, Terfenadina, Midazolam, Triazolam, Dihidroergotamina, Ergotamina.

Tratamiento Inicial Recomendado en Infección Establecida por VIH

	Columna A	Columna B
Recomendado	Efavirenz Indinavir Nelfinavir Ritonavir + Indinavir Ritonavir + Lopinavir Ritonavir + Saquinavir	Stavudine + Didanosine Stavudine + Lamivudine Zidovudine + Didanosine Zidovudine + Lamivudine
Alternativa	Abacavir Amprenavir Delavirdine Nelfinavir + Saquinavir Nevirapine Ritonavir Saquinavir	Didanosine + Lamivudine Zidovudine + Zalcitabine
No Recomendado por Datos Insuficiente	Hydroxyurea en combinación con drogas antiretrovirales Ritonavir + Amprenavir Ritonavir + Nelfinavir	
No Recomendado	Monoterapia Biterapia Saquinavir cápsulas duras	Stavudine + Zidovudine - Zalcitabine + Didanosine Zalcitabine + Lamivudine Zalcitabine + Stavudine