

Recomendaciones y directrices nacionales de tratamiento antirretroviral en uso en los países de America Latina y el Caribe

País: Paraguay

Titulo: *NORMAS NACIONALES DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS Y ADOLESCENTES*

Institución: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Año: 2009

La Organización Panamericana de la Salud ha reunido las guías, recomendaciones y directrices nacionales de tratamiento antirretroviral en uso en los países de America Latina y el Caribe.

Esta información puede ser consultada en la pagina web
www.paho.org/vih/guias_adultos

NORMAS NACIONALES DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS Y ADOLESCENTES



MINISTERIO
DE SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL

Presidencia
de la República
del Paraguay



Oficina Regional de la
Organización Panamericana de la Salud

PRONASIDA
2009 - 2010



ASUNCIÓN . PARAGUAY

NORMAS NACIONALES DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS Y ADOLESCENTES

Programa Nacional de Control de SIDA/ITS

Revisión Técnica y actualización

Dr. Nicolás Aguayo
Prof. Dra. M. Ramona Valdez C.
Dra. Tania Samudio
Dra. Patricia Ovelar
Dra. Gladys López

Aportes, sugerencias y comentarios

Desde el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

PRONASIDA

Dra. Amelia Britez
Dra. Gloria Llanes
Dra. Alba Armoa
Dr. Juan Aguilera
Dr. Arnaldo Vera
Dr. Virgilio Lezcano

Instituto de Medicina Tropical (IMT)

Dra. Nidia Cáceres de Mendoza
Dra. Aurelia Taboada
Dr. Aldo Ruiz Díaz
Dr. Isidro Insfrán

Instituto de Previsión Social (IPS)

Dr. Duilio Núñez

Instituto de Previsión Social (IPS)

Dr. Duilio Núñez

Hospital Nacional de Itaugua

Dra. Fátima Ocampo
Dra. Dora Montiel

Xª Región Sanitaria

Dra. Mirian Godoy

Desde los Organismos de Cooperación

Internacional ONUSIDA/ OPS

Dra. Margarita Ferreira

ÍNDICE

Introducción.....	4
Consideraciones generales	5
Comentarios	6
Criterios para el inicio de la terapia antirretroviral en adultos y adolescentes	7
Los fármacos antirretrovirales (ARV).....	17
Efectos adversos de los ARV	20
Recomendaciones para el inicio de terapia antirretroviral.....	21
Definición de fracaso de tratamiento ARV	26
Co-infección de VIH y Tuberculosis	30
Monitoreo del paciente en terapia antirretroviral.....	31
Anexos.....	32
Bibliografía	38

Normas Nacionales de tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes
Agosto 2009. 3ª Edición / Asunción - Paraguay
ISBN 978-99953-842-8-9

INTRODUCCIÓN

Hace más de una década, la vida de las personas viviendo con VIH/SIDA (PVVS) en el mundo seguía un curso inexorable, hacia el agotamiento inmunitario completo y finalmente la muerte.

A partir del año 1996, con la aparición de nuevas drogas antirretrovirales (ARV) y su empleo en combinaciones, han cambiado radicalmente las expectativas de las PVVS, sobre todo en los países desarrollados. Si bien no son curativas, han mejorado las tasas de morbilidad y reducido la mortalidad, mejorando la calidad y prolongando la vida, revitalizando las comunidades y cambiando la percepción del VIH/SIDA como enfermedad, convirtiéndola en una enfermedad crónica y susceptible de tratamiento.

Actualmente, en los países con recursos limitados, muchas de las PVVS que precisan tratamiento ARV no tienen acceso al mismo, o bien éste no es continuo y sustentable.

Con el fin de asegurar este tratamiento a todas las PVVS que necesitan, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone un **enfoque de Salud Pública** para alcanzar este objetivo.

Los principios de este enfoque son:

- Ampliar los programas de tratamiento ARV para satisfacer las necesidades de las PVVS en entornos de recursos limitados;
- Normatizar y simplificar las pautas de regímenes terapéuticos para imprimir eficacia a la aplicación de los programas de tratamiento; y,
- Asegurar que los programas de tratamiento ARV se basen en pruebas científicas, para evitar el uso de protocolos de tratamiento deficientes que comprometan el resultado terapéutico de determinados usuarios y favorezcan la aparición de virus resistentes a los fármacos.

CONSIDERACIONES GENERALES

- **La monoterapia y la biterapia** no son hoy en día aceptables para el inicio de la terapia ARV. En la actualidad, el tratamiento antirretroviral con combinaciones de al menos tres drogas constituye el tratamiento de elección de la infección por VIH.
- **La evaluación de la situación clínica y el recuento de los linfocitos TCD4** constituyen los elementos básicos para iniciar tratamiento con ARV, y la carga viral se convierte en el instrumento para monitorear la efectividad del tratamiento antirretroviral (TAR).
- **Los objetivos del tratamiento** incluyen la disminución de la carga viral para recuperar las condiciones inmunológicas del usuario, es decir, el aumento de los linfocitos TCD4, y así mejorar la calidad y expectativa de vida de las PVVS.
- **La respuesta terapéutica** se monitoriza por los controles clínicos y laboratoriales, la carga viral plasmática (CVP) y la mejoría de la cifras de los linfocitos TCD4.
- **La toxicidad a corto, mediano y largo plazo** es el factor limitante del TAR. Esto obliga a tomar decisiones compartidas con los usuarios para el inicio de la terapia, especialmente si se encuentran asintomáticos.
- **La adherencia al tratamiento** juega un papel primordial para la respuesta terapéutica, de ahí la importancia de la aceptación de parte del usuario para el inicio del tratamiento, la selección de esquemas de fácil administración, como los ARV combinados en dosis diaria única o doble.
- **Existen diversas pautas de tratamiento** similares desde el punto de vista de la potencia antirretroviral. Para la selección de los mismos se debe buscar el equilibrio entre efectividad, seguridad, simplicidad, accesibilidad, disponibilidad e interacciones medicamentosas.
- **La complejidad del tratamiento ARV** implica que el cuidado de las PVVS debe ser llevado por personal de salud capacitado y que cuente con infraestructura sanitaria esencial.
- **La administración y disponibilidad de ARV** no debe provocar un relajamiento en la adopción desmedidas para evitar la transmisión del VIH y otros patógenos que comparten el mismo mecanismo de transmisión.

- **En las PVVS con inmunodepresión avanzada**, la restauración del sistema inmunológico, tanto cuantitativa (cifra absoluta de linfocitos TCD4) como cualitativa (calidad de la función inmunitaria), es posible con las pautas actuales de tratamiento antirretroviral (TAR).
- **La prevención secundaria** de la infección por el VIH es un aspecto fundamental que no debe olvidarse en la práctica clínica diaria y que debe introducirse de forma sistemática en la educación sanitaria de estos pacientes y de las personas de su entorno.
- **La situación clínica**, la cifra de linfocitos TCD4 y la CVP constituyen los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas y para monitorizar la efectividad del TAR, tanto la cifra de linfocitos TCD4 como la CVP son parámetros analíticos imprescindibles para la toma de decisiones terapéuticas.
- **Ambos tienen valores predictivos independientes** acerca de la progresión de la enfermedad. Además, el número de linfocitos TCD4 indica el riesgo de padecer eventos oportunistas y señala el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas (IO).
- **Existe una buena correlación** entre la respuesta virológica, la respuesta inmunológica y la respuesta clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso de la progresión de la enfermedad y aumento de la supervivencia).
- **Actualmente se sugiere el inicio más temprano del TAR** para evitar la lesión inflamatoria producida por el virus en el endotelio vascular y así disminuir el riesgo cardio-vascular.
- **Pueden aparecer infecciones víricas o mico bacterias** que el paciente ya presentaba en forma subclínica y que se ponen de manifiesto con la restauración del sistema inmune, lo que se denomina: **“Síndrome de Reconstitución Inmune”**.

COMENTARIOS

En la actualidad, el TAR con combinaciones de tres fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH. Estas pautas deben incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) + 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo (ITINN) ó 2 ITIAN + 1 inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con Ritonavir a excepción del Nelfinavir.

Los esquemas que utilizan 2 ITIAN + 1 ITINN son en general de posología más simples lo que facilita la adhesión al tratamiento.

Los esquemas que incluyen IP tienen mayor barrera genética a la resistencia pues necesitan de un acúmulo de mutaciones para desarrollar resistencia a diferencia de los ITINN que con una sola mutación se produce una resistencia completa.

El objetivo del tratamiento antirretroviral es reducir y mantener una carga viral plasmática de menos de 50 copias/ml **ARN/VIH** y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible, por lo que la adherencia al mismo juega un papel fundamental en la duración de la respuesta antiviral.

La terapia antirretroviral no es una emergencia y solo debe ser iniciada de acuerdo a los criterios clínicos, laboratoriales y en conformidad de las PVVS. En los pacientes sintomáticos se recomienda iniciar TAR y en los no sintomáticos el inicio de TAR se basará en los criterios que se describen más adelante.

CRITERIOS PARA EL INICIO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS Y ADOLESCENTES

Es indispensable elegir el mejor momento para iniciar tratamiento antirretroviral, donde las PVVS deben expresar su consentimiento y tener información clara sobre:

- Objetivo del tratamiento.
- El significado de la CVP y recuento de linfocitos TCD4.
- Adhesión al tratamiento.
- Medicamentos que componen el esquema y los efectos adversos.
- La importancia de los hábitos alimentarios, uso de drogas y alcohol.
- Actividades físicas.
- Realización periódica de consultas y análisis laboratorial.

RECOMENDACIONES PARA INICIO DE TARV

El inicio del TARV debe basarse en tres elementos: los síntomas, el número de linfocitos TCD4 y la carga viral plasmática.

Iniciar en:

1. Condiciones definitorias de SIDA.
2. Recuento de linfocitos totales $< 1.200 \text{ mm}^3$ (en caso de no contar con linfocitos TCD4).
3. Cifras de linfocitos TCD4 $< 350/\text{mm}^3$.
4. Con linfocitos TCD4 $> 350/\text{mm}^3$.

Considerar en PVVS con:

- ✓ Edad avanzada > 55 AÑOS.
- ✓ Ciertas comorbilidades.
- ✓ Disminución del CD4 mayor a 120 células por año.
- ✓ CV > 100.000 copias/ml ARN/VIH.

TARV DEBE SER INICIADA INDEPENDIENTE DE LA CUANTIFICACIÓN DE CD4 EN:

1. Embarazadas.
2. Nefropatías asociadas al VIH.
3. Co-infección con VHB activa o los que requieren tratamientos.
4. Co-infección con VHC activa.
5. Riesgo cardiovascular elevado.

RECOMENDACIONES ADICIONALES

1. Realizar evaluación individual de la condición sociocultural y psicológica.
2. Diferir el inicio de TAR, si estas condiciones no están dadas.
3. No se recomienda tratar infección primaria o aguda*.

*No hay unanimidades de criterios por no existir suficiente evidencia científica.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

1. Supresión máxima y prolongada de la carga viral.
2. Restablecimiento o conservación de la función inmunológica.
3. Mejorar la calidad de vida.
4. Disminución de la morbilidad y mortalidad relacionadas al VIH.

El objetivo de oro de la terapia antirretroviral es la supresión de la CV a menos de 50 copias/ml en forma prolongada y sostenida.

MÉTODOS PARA CONSEGUIR LOS OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

1. Asegurar el cumplimiento del régimen antirretroviral.
2. Respetar la secuencia de los esquemas de tratamiento iniciados.
3. Preservar las opciones terapéuticas futuras.
4. Empleo de test de resistencia en ciertos ámbitos clínicos.

ESTADIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH

Clasificación utilizada por el CDC. (Corregida 1993)

Categoría por Recuento CD4	Categoría Clínica A	Categoría Clínica B	Categoría Clínica C
1 / > 500 cel/mm ³	A1	B1	C1
2 / 200-499 cel/mm ³	A2	B2	C2
3 / < 200 cel/mm ³	A3	B3	C3

CONDICIONES DE LAS CATEGORÍAS (CDC 1993)

Categoría A	Categoría B	Categoría C
Asintomático con o sin adenopatías generalizadas	Diarrea de más de 1 mes	Tuberculosis (TB) en cualquier sitio
Infección aguda por VIH	Pérdida de peso < el 10% del habitual.	Encefalitis por Toxoplasma.
	Herpes Zoster	Sarcoma de Kaposi
	Candidiasis orofaríngea.	Neumonía por <i>Neumocistis jirovecii</i>
	Púrpura Trombocitopénica	Cryptococcosis extrapulmonar
	Idiopática (PTI)	Linfoma primario del cerebro
	Cáncer cervical I ó II	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
	Neuropatía periférica.	Síndrome de consunción (Wasting)
	Leucoplaquia oral.	Encefalopatía por VIH.
	Angiomatosis bacilar	Herpes simple crónico
	Candidiasis vulvo - vaginal persistente	Infección por <i>Mycobacterium avium</i>
		Criptosporidiasis
		Linfoma de Burkitt.
		• Isosporidiasis > de 1mes
		• Linfoma inmunoblástico.
		Candidiasis de bronquios, tráquea, pulmones o esófago
		• Sepsis por Salmonella recurrente.
		• Infección por CMV.
		Neumonía bacteriana recurrente.

CATEGORÍA CLÍNICA. OMS 2006

RECOMENDATION DE IMAI (INTEGRATED MANAGEMENT OF ADOLESCENT AND ADULT) OMS 2006

CRITERIOS DE EVENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS AL VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES. OMS 2006

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 1	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Asintomático	Ausencia de síntomas y signos.	No aplicable
Linfadenopatía persistente generalizada	Ganglios indolores > 1 cm., en dos o más sitios no contiguos (excluyendo la ingle), en ausencia de causas conocidas y que persisten por tres meses o más.	Histología

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 2	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Pérdida moderada de peso (menor al 10% del habitual)	Pérdida de peso no explicada. En embarazo, falta de aumento del mismo.	Pérdida de peso documentada (menor al 10%)
Infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio alto (evento actual más al menos uno durante los seis meses previos).	Síntomas complejos, como por ejemplo, dolor facial unilateral con rinorrea (sinusitis), dolor e inflamación del oído medio (otitis) o faringoamigdalitis sin elementos de infección viral (ejemplo, resfrío o tos).	Estudios de laboratorio si están disponibles, como cultivo de fluidos corporal apropiado.

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 2	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Herpes zoster	Exantema vesicular doloroso de distribución dermatómica de un nervio que no cruza la línea media.	Diagnóstico clínico
Queilitis angular	Lesiones en el ángulo de la boca no atribuibles a deficiencia de hierro o vitaminas, que usualmente responden al tratamiento antifúngico	Diagnóstico clínico
Ulceraciones orales recurrentes (dos o más episodios en los últimos seis meses).	Ulceraciones aftoides, típicamente dolorosas con un halo de inflamación y una pseudomembrana amarillo-grisácea	Diagnóstico clínico
Erupción papular pruriginosa	Lesiones papulares pruriginosas y con frecuencia dejan una marcada pigmentación	Diagnóstico clínico
Dermatitis seborreica	Lesión cutánea que afecta comúnmente áreas pilosas (cuero cabelludo, axilas, tronco superior e ingles).	Diagnóstico clínico
Lesión cutánea que afecta comúnmente áreas pilosas (cuero cabelludo, axilas, tronco superior e ingles).	Paroniquia (lecho ungueal colorado, doloroso e inflamado) u onicolisis (separación de la uña de su lecho) o decoloración blanquecina, especialmente proximal con engrosamiento y separación de la uña de su lecho.	Cultivo micológico

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 3	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Pérdida de peso severa no explicada (mayor al 10% del peso habitual).	Pérdida de peso reportada por el paciente mayor al 10% y visible adelgazamiento de la cara, tronco y extremidades con desgaste evidente; o índice de masa corporal < 18,5. Durante el embarazo la pérdida de peso puede estar enmascarada.	Pérdida de peso documentada (Mayor al 10%)
Diarrea crónica no explicada de duración mayor a un mes.	Diarrea crónica (deposiciones blandas o acuosas tres o más veces por día) de más de un mes de duración.	No se requiere. Se confirma si se observa la presencia de tres o más deposiciones no formadas, y dos o más estudios no muestran patógenos que justifiquen el cuadro.
Fiebre persistente no explicada (intermitente o constante y que dura más de un mes)	Reportes de fiebre o sudoración nocturna por más de un mes, intermitente o constante con falta de respuesta a antibióticos o antimaláricos, sin otro foco ostensible de enfermedad. El paludismo debe ser excluido en áreas endémicas.	Fiebre documentada que excede los 37,6 °C con hemocultivos negativos, Ziehl-Nielsen (ZN) negativos, tinción para <i>Plasmodium spp</i> negativa, RX de tórax normal o sin cambios y ausencia de foco obvio de infección.
Candidiasis oral	Placas blanquecinas de aspecto cremoso que pueden ser removidas (forma pseudomembranosa), o parches rojos en la lengua, paladar o mucosa yugal, usualmente dolorosas o molestas (forma eritematosa).	Diagnóstico clínico
Leucoplasia oral vellosa	Lesiones pequeñas finas blancas, lineales o corrugadas en los bordes laterales de la lengua, que no pueden ser removidas.	Diagnóstico clínico

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 4	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Síndrome de adelgazamiento por HIV	Pérdida involuntaria e inexplicada de peso (mayor al 10% del habitual) con obvio desgaste o índice de masa corporal menor a 18,5 y diarrea crónica inexplicada (ver arriba) o reportes de fiebre o sudoración nocturna prolongada inexplicada.	Pérdida de peso documentada (mayor al 10%) y dos o más deposiciones no formadas negativas para patógenos, o fiebre documentada que excede los 37,6 °C con hemocultivos negativos, Ziehl-Nielsen (ZN) negativos, tinción para <i>Plasmodium spp</i> negativa, RX de tórax normal o sin cambios y ausencia de foco evidente de Infección.
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Disnea de esfuerzo o tos no productiva de reciente comienzo (3 meses previos), taquipnea y fiebre; y RX de tórax con infiltrados intersticiales difusos bilaterales y ausencia de evidencia de neumonía bacteriana, crepitantes bilaterales a la auscultación (con o sin reducción de la entrada de aire).	Citología o microscopía inmunofluorescente de esputo inducido o lavado broncoalveolar (BAL), o histología de tejido pulmonar.
Neumonía bacteriana recurrente (episodio actual más uno o más episodios durante el último semestre)	Episodio actual más uno o más episodios durante el último semestre. Comienzo agudo (dentro de las dos semanas) de los síntomas (ejemplos: fiebre, tos, disnea y dolor torácico) y nueva consolidación al examen físico o radiológico. Respuesta positiva a los antibióticos.	Cultivo positivo de test antigénico de un germen compatible.
Infección por herpes simplex virus (HSV) crónica (orolabial, genital o anorrectal) de más de un mes de duración, o visceral independientemente de su duración.	Ulceraciones dolorosas y progresivas anogenitales u orolabiales; lesiones causadas por HSV recurrentes por más de un mes. Historia de episodios previos. La infección visceral requiere diagnóstico definitivo.	Cultivo positivo o PCR DNA positiva para HSV o citología / histología compatible.

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 4	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Candidiasis esofágica	Inicio reciente de dolor retroesternal o dificultad para tragar (comida y fluidos) en presencia de Candidiasis oral.	Apariencia macroscópica en la endoscopia o broncoscopia, o estudio microscópico / histológico.
Tuberculosis extrapulmonar	Enfermedad sistémica (ejemplos: fiebre, sudores nocturnos, debilidad y pérdida de peso). Otra evidencia de tuberculosis extrapulmonar o diseminada varía con el sitio: pleural, pericárdica, peritoneal, meníngea, adenopatías mediastinales o abdominales u osteítis. La infección por <i>M. tuberculosis</i> de pequeños ganglios periféricos está considerada una forma extrapulmonar menos severa.	Aislamiento del <i>M. tuberculosis</i> o histología compatible del sitio apropiado o evidencia radiológica de TBC miliar (sombras miliares pequeñas o micromódulos distribuidos en forma difusa y homogénea) en la radiografía de tórax.
Sarcoma de Kaposi	Apariencia típica en piel u orofaringe de parches inicialmente planos con colores rosas o rojizos, lesiones que usualmente evolucionan a placas violáceas o nódulos.	Apariencia macroscópica a la endoscopia o broncoscopia, o diagnóstico histológico.
Enfermedad por citomegalovirus (CMV) aparte de la localización hepática, bazo o ganglios linfáticos.	Retinitis aislada: puede ser diagnosticada por médicos clínicos con experiencia. Lesiones típicas al fondo de ojo: pequeños parches de emblanquecimiento retinal con bordes variables, de crecimiento centrífugo, frecuentemente siguiendo a los vasos y asociadas con vasculitis, hemorragia y necrosis de la retina.	Histología compatible o infección por CMV demostrada en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por cultivo o PCR DNA.
Toxoplasmosis del sistema nervioso central	Inicio reciente de alteraciones focales neurológicas o reducción en el nivel de conciencia y respuesta dentro de los diez días a la terapia específica.	Anticuerpos séricos positivos frente a Toxoplasma y (si está disponible) lesiones de masa intracraneales únicas o múltiples en estudio por imágenes (TAC o RMN).

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 4	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Encefalopatía por HIV	Hallazgos clínicos de disfunción cognitiva y/o motora que interfiere con actividades de la vida diaria, progresivas a lo largo de semanas o meses en ausencia de una enfermedad concurrente o condición, fuera de la infección por HIV, que pudiera explicar estos hallazgos.	Diagnóstico de exclusión y, si está disponible, neuroimágenes (TAC o RMN).
Criptococcosis extrapulmonar (incluyendo meningitis)	Meningitis: usualmente subaguda, fiebre con cefalea progresiva severa, meningismo, confusión, cambios en la conducta que responden a terapia específica.	Aislamiento del <i>Cryptococcus neoformans</i> de un sitio extrapulmonar o antígeno positivo en LCR/sangre.
Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas	Síndrome febril prolongado	Hallazgo de especies de micobacterias atípicas en materia fecal, sangre, fluidos u otros tejidos corporales, excluyendo Pulmones.
Leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Trastornos neurológicos	Enfermedad neurológica progresiva (disfunción cognitiva / alteraciones del habla o equilibrio, pérdida de visión, debilidad en miembros inferiores y parresias de nervios craneales) junto con lesiones hipotensas en sustancia blanca en estudios de imágenes o PCR positiva para virus JC (JCV) en LCR.
Cryptosporidiosis (con diarrea de más de un mes de duración)	Diarrea crónica	Quistes identificados mediante tinción de ZN modificada de heces no formadas.

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 4	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Isosporiasis crónica	Diarrea crónica	Identificación de <i>Isospora</i>
Bacteriemia recurrente por <i>Salmonella no-typhi</i>	Síndrome febril, diarrea hepatoesplenomegalia.	Hemocultivos
Micosis diseminada (coccidioidomicosis, histoplasmosis)	Fiebre, lesiones en piel, dificultad respiratoria.	Histología, detección de antígenos o cultivos de materiales clínicos o sangre.
Linfoma cerebral primario. No-Hodgkin de células B u otro tumor sólido asociado con el HIV.	Trastornos neurológicos, hipertensión endocraneana.	Histología de material relevante o, para tumores del sistema nervioso central, técnicas de neuro imágenes.
Carcinoma cervical invasivo	Sangrado vaginal, leucorrea.	Histología o citología
Leishmaniasis visceral	Síndrome febril prolongado hepatoesplenomegalia.	Histología (visualización de amastigotes) o cultivo de cualquier material apropiado.
Nefropatía asociada al HIV	Hipertensión arterial, edema, fatiga.	Biopsia renal
Cardiomiopatía asociada al HIV	Taquicardia, arritmias, disnea.	Cardiomegalia y evidencia de pobre función ventricular izquierda confirmada por eco cardiografía

EQUIVALENCIA DE LA CLASIFICACIÓN CLÍNICA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS DEL CDC 1993 Y DE LA OMS 2006.

1. ENFERMEDAD INICIAL:

- Abarca el período comprendido entre el inicio de la infección y la seroconversión. Puede acompañarse o no de manifestaciones clínicas. Corresponde clasificación A del CDC y 1 de la OMS.

2. ENFERMEDAD TEMPRANA:

- Incluye el período de portación asintomática y la Linfadenopatía generalizada persistente. Corresponde a los estadios 1 y 2 de la OMS y A del CDC.

3. ENFERMEDAD MODERADA:

- Comprende a los complejos relacionados con el SIDA y las infecciones menores no marcadoras. Corresponde al estadio 3 de la OMS y B del CDC.

4. ENFERMEDAD AVANZADA:

- Comprende a las IO mayores, la demencia o la encefalopatía sub-aguda, los tumores y el síndrome de Wasting. Corresponde al estadio 4 de la OMS y C del CDC.

LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES (ARV)

Los antirretrovirales (ARV) se dividen en familias de acuerdo a su mecanismo de acción, inhibiendo, ya sea, la transcripta reversa, la proteasa del virus, o la unión del virus a las proteínas, o impidiendo la fusión el mismo con los linfocitos o los receptores específicos.

1. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS (ITIAN ó ITRN)

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	DOSIS DE ADULTO
Zidovudina (AZT)	Cápsula 100 mg Fco amp. 20 mg/ml 10 cc Sol oral 10 mg/ml	300 mg c/ 12 hs
Lamivudina (3TC)	Comprimido 150 mg	150 mg c/ 12 hs V.O
Zidovudina/ Lamivudina	Comp. Combinados AZT/3TC 300/150 mg	300/150 mg c/ 12 hs.
Estavudina (d4T)	Cápsula de 30 y 40 mg	(30 mg si el peso es < 60 Kg) (40 mg si el peso es > 60 Kg)
Didanosina (ddI)	Tableta 100 - 250 - 400 mg	400 mg c/12hs. VO 250 mg si el peso es < 60 Kg)
Abacavir (ABC)	Comprimidos 300 mg	300 mg c/12 hs
Emtricitabina (FTC)	Cápsula 200 mg	200 mg c/ día
Tenofovir (TDV)	Comprimido 300 mg	300 mg c/24 hs
Emtricitabina/ Tenofovir	Comprimido 200/300 mg	200/300 mg c/24 hs

2. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEOSIDOS (ITINN ó ITRNN)

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	DOSIS DE ADULTO
Nevirapina (NVP)	Comprimido 200 mg Sol oral 10 mg/ml	200 mg c/24 hs x 14 días. Luego 200 mg c/ 12 hs
Efavirenz (EFZ)	Cápsula 600 mg	600 mg cada día
Etravirine (ETR)	Comprimidos 100 mg	200 mg cada 12 hs.

3. INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	DOSIS DE ADULTO
Nelfinavir (NFV)**	Comprimidos 250 mg	1.250 mg c/ 12 hs
Ritonavir (RTV)*	Cápsulas de 100 mg	100 mg c/ 12 hs
Saquinavir (SQV)	Comprimidos de 250 y 500 mg	1.000 mg c/ 12 hs
Indinavir (IDV)	Cápsulas 400 mg	800 mg c/12 hs
Amprenavir (APV)**	Cápsulas 150 mg	1.200 mg c/ 12 hs
Fosamprenavir	Comprimidos 700 mg	700 mg c/ 12 hs
Tipranavir/r (TPV)	Comprimidos 500 mg	500 mg/ 24 hs
Lopinavir/r (Lop/r)	Comprimidos 200/50 mg	200/50 mg c/ 12 hs
Atazanavir (ATV)	Cápsulas 150, 200 mg 400 mg/día.	400 mg c/ 24 hs ó 300 /100 r c/ 24 hs
Darunavir (DRV)	Comprimidos 300 mg	300 mg c/ 12 hs

*Indicar siempre en combinación con otro IP, no en forma de monodroga.

**Indicar en forma de monodroga, sin combinar con Ritonavir.

4. INIBIDORES DE FUSIÓN (IF)

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	DOSIS DE ADULTO
Efuvirtida (T20)	Polvo liofilizado para inyección, 108 mg de Efuvirtida. La reconstitución con 1,1 ml de agua estéril.	90 mg (1ml) S.C. c/12 hs

5. INHIBIDORES DEL RECEPTOR CCR5

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	DOSIS DE ADULTO
Maraviroc*	Comprimidos de 150 y 300 mg	150 mg; 300 mg ó 600 mg c/ 12 hs.**

* Para su utilización realizar test de Tropismo.

** Dependiendo de la combinación con otros fármacos.

6. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (I. I)

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	DOSIS DE ADULTO
Raltegravir (RAL)	Tabletas de 400 mg	400 mg c/ 12 hs.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIRRETROVIRALES (ARV)

Los ARV pueden producir numerosos efectos secundarios, que se presentan al inicio del mismo a mediano o largo plazo.

ITIAN (ITRN)

- **AZT:** anemia, neutropenia, cefalea, náuseas, mareos, lipodistrofia, acidosis láctica.
- **ddl:** pancreatitis, neuropatía periférica, diarrea, mialgia.
- **d4T:** neuropatía periférica, aumento de transaminasas, estomatitis, lipodistrofia, acidosis láctica, pancreatitis.
- **3TC:** usualmente bien tolerado.
- **ABC:** fiebre, rash, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disnea, mialgia, aumento de enzimas hepáticas, linfopenia.
- **DDC:** neuropatía periférica, lipodistrofia, acidosis láctica, aumento de enzimas hepáticas.
- **FTC:** cefalea, intolerancia gástrica, anemia, neutropenia, lipodistrofia.
- **TDF:** cefalea, fatiga, náuseas, vómitos, flatulencias, esteatosis hepática, proteinuria, dolor abdominal, insuficiencia renal.

ITNN (ITRNN)

- **NVP:** rash cutáneo, que puede ser grave hasta llegar al Steve Johnson, fiebre, aumento de transaminasas, hepatitis medicamentosa, (en mujeres con CD >250 y varones con CD4 > 400 cel/ml)
- **EFV:** rash cutáneo, insomnio, pesadilla, dificultad para conciliar el sueño, síntomas neuropsiquiátricos, aumento de transaminasas, efectos teratogénicos.
- **ETR:** náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, neuropatía periférica e hipertensión arterial.

IP

- **IDV:** nefrolitiasis, dislipidemias, lipodistrofia, hiperbilirrubinemia benigna, xeroderma exodérmica (uña encarnada), rash cutáneo, náuseas, gusto metálico en la boca, alteración visual y resistencia a la insulina.
- **RTV:** intolerancia gástrica, hepatitis, dislipidemia, hiperglicemia, vómito, parestesia en torno a la boca y miembros.
- **SQV:** cefalea, lipodistrofia, dislipidemia, diarrea.
- **NFV:** cefalea, lipodistrofia, dislipidemia, diarrea.
- **APV:** exantema, cefalea, diarrea, lipodistrofia.
- **FOS:** diarrea, cefalea, exantema, dislipidemia, aumento de enzimas hepáticas.

- **LPV/r:** diarrea, dislipidemia, lipodistrofia.
- **TPV:** dislipidemia, lipodistrofia.
- **ATV:** aumento de bilirrubina indirecta, náuseas, vómitos, dolor abdominal, lipodistrofia.

INHIBIDORES DE LA FUSION (IF)

- **T20:** reacción en el lugar de la aplicación, dolor eritema, prurito, cefalea, fiebre leucopenia, neumonía.

INHIBIDORES DE RECEPTOR CCR5

- **MRV:** rash cutáneo, dolor abdominal, mialgia, trastornos del sueño, trastornos cardiovasculares, hepatitis, colitis y cirrosis hepática.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (I.I.)

- **RGV:** náuseas, vómitos, prurito, vértigo y fatiga.

REACCIONES POTENCIALMENTE FATALES

Necrosis Hepática.....	NVP
Síndrome Steve Johnson.....	*NVP, *EFV ABC, FPV y DDI
Acidosis Láctica.....	D4T+DDI, D4T, **ABC,**TDF, **3TC,**FTC
Pancreatitis	DDI, D4T, ddC y 3TC**

más frecuente; **menos frecuentes ;*raro*

RECOMENDACIONES PARA INICIO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Entre los aspectos a considerar para seleccionar una pauta adecuada de tratamiento antirretroviral (TAR), deben tenerse en cuenta:

- La potencia de los mismos, los efectos secundarios o adversos.
- La adherencia al tratamiento, la posibilidad de futuras opciones terapéuticas.
- Las enfermedades preexistentes o concomitantes.
- El embarazo.
- La administración simultánea de otros medicamentos.
- El riesgo de adquisición primaria de cepas resistentes.
- La accesibilidad y disponibilidad.

A-) LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO CON DOS ANÁLOGOS NUCLEÓSIDOS (ITIAN) + 1 ANÁLOGO NO NUCLEÓSIDO (ITINN) TIENEN VENTAJAS Y DESVENTAJAS

VENTAJAS

- Son fármacos accesibles.
- El número de comprimidos es razonable.
- Alta potencia virológica.

DESVENTAJAS

- La aparición de fármaco resistencia.
- El riesgo de hepatotoxicidad e hipersensibilidad dérmica por Nevirapina.
- Los probables efectos teratogénicos del EFV, lo cual obliga a manejarlo con cuidado en mujeres en edad fértil.
- La neuropatía y la acidosis láctica producida por la asociación del d4T + ddl.
- La pauta con ABC es la más cómoda para los usuarios, pero tiene como desventaja el hecho de que si la carga viral es muy elevada existe incertidumbre sobre su eficacia, además del riesgo de reacciones importantes de hipersensibilidad.

B) LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO CON 2 ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (ITIAN) + INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP) TIENEN VENTAJAS Y DESVENTAJAS

VENTAJAS

- La gran potencia de los mismos.
- Supresión de carga viral a menos de 1.000 copias/ml en 4 a 8 semanas.

DESVENTAJAS

- Mayor número de comprimidos.
- Menor disponibilidad.
- Los efectos colaterales a corto, mediano y largo plazo.

Tabla 1
PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL COMBINADO DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADAS PARA LOS ADULTOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.
Combinaciones de ARV para pacientes libres de tratamiento (naïve)

1º ESQUEMA *	NOMBRES GENÉRICOS
2 ITIAN + 1 ITINN	AZT/3TC + EFV AZT/3TC + NVP d4T+ 3TC+ NVP d4T+ 3TC+ EFV
2º ESQUEMA	NOMBRES GENÉRICOS
2 ITIAN + IP	AZT/3TC + IDV/r d4T+3TC+ IDV/r AZT/3TC + LPV/r TFV/FTC + LPV/r d4T+3TC + LPV/r
3º ESQUEMA (De no poder utilizar 1º y 2º)	NOMBRES GENÉRICOS
3 ITIAN	AZT + 3TC + ABC

* Sustituir en VHC, VHB activo y S. Kaposi NVP por IP y en TB NVP por EFV.

PAUTAS CONTRAINDICADAS

SQV no potenciado con RTV
ABC+3TC+TDF
DDI+3TC+TDF
D4T+3TC+ABC

NO DEBEN OFRECERSE A LAS PVVS

AZT + d4T	Son antagonistas
FTC + 3TC	Por similar perfil
ATV + IND	Riesgo de aumento de bilirrubina
FSV + APV	El 1º es un profarmaco del APV
TDF + ddl	Por toxicidad y menor eficacia
d4T + ddi	Por toxicidad

Tabla 2
ELECCIÓN DE PAUTAS DE TRATAMIENTO DE SEGUNDA
LÍNEA O RECAMBIO SI FRACASA EL TRATAMIENTO

Pauta Inicial	Pauta de cambio
2 ITIAN +1 ITINN	TDF/FTC + LPV/r ± RAL o MVC o ENF
	TDF/FTC + ETR± DRV/r , RAL o MVC*
	d4T+ddl * IND/r o LPV/r
	d4T+3TC + IND/r o LPV/r
2 ITIAN + 1 IP/r o 1IP	TDF/FTC + LPV/r ± RAL o MVC o ENF
	TDF/FTC + ETR o EFV ± DRV/r, RAL, MVC
	d4T+ddl + IND/r o LPV/r
	d4T+3TC + IND/r o LPV/r

* Evaluar su indicación por la alta toxicidad.

PUNTUACIONES REFERENTE AL TARV

- 1- La mayor experiencia de tratamiento en los pacientes con inmunodepresión avanzada (cifra de linfocitos TCD4 <100 cel/mm³) se tiene con las combinaciones de 2 ITIAN con LPV/r o EFV. Se tiene mayor experiencia nacional con 2 ITIAN + 1 ITINN.
- 2- Las nuevas opciones de drogas son altamente efectivas, durables, convenientes, bien toleradas y con mínima evidencia de toxicidad a largo plazo.
- 3- Existe muy poca experiencia clínica con la combinación de fármacos antirretrovirales de las tres familias (ITIAN, ITINN e IP); aunque este TAR puede ser muy potente, su complejidad, toxicidad y la limitación de futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso no lo hacen recomendable como TAR de inicio. Lo mismo ocurre con las pautas que incluyen solamente dos IP.
- 4- La combinación de un ITINN y un IP ha demostrado una eficacia similar al tratamiento triple con IP en un estudio reciente, pero no así en otros, y probablemente resulte más tóxica en especial respecto al impacto en el metabolismo lipídico.
- 5- Los inhibidores de la fusión (Efuvirtida o T-20) no se utilizan en la terapia de inicio y deben reservarse para pacientes con fracaso a regímenes previos.
- 6- La evidencia no apoya que el uso de más de tres ARV en el tratamiento de inicio produzca mejores resultados que la pauta convencional con tres fármacos.
- 7- Con respecto a los nuevos fármacos como los inhibidores de los receptores CCR5 y los inhibidores de la Integrasa se tiene poca experiencia aún.
- 8- El inicio precoz se asocia con mejor respuesta a la terapia ARV con una recuperación más rápida del CD4.
- 9- Diversos estudios demuestran que el inicio con CD4 entre 200 y 350 cel/mm³ incluso con más de 350 disminuyen la morbilidad y la mortalidad tanto de las infecciones oportunistas como de las condiciones no oportunistas o complicaciones no SIDA.
- 10- Las elevaciones transitorias de la carga viral (blips) entre 50 - 500 copias no obligan cambiar el TAR.
- 11- El cambio de TAR por fracaso virológico debe realizarse en forma precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y la elevación de la carga viral plasmática.
- 12- Se recomienda realizar la prueba de resistencia ante cualquier situación de fracaso virológico y debe realizarse mientras el paciente está en TAR o durante las cuatro semanas siguientes a la suspensión de TAR.
- 13- En el nuevo régimen terapéutico deberá contar con al menos dos fármacos nuevos activos y otros fármacos ya utilizados que conserven cierta actividad en la prueba de resistencia.
- 14- Las pautas con 3 ITIAN son menos eficaces que las pautas de dos

ITIAN + 1 ITINN, y hay datos que indican que son menos eficaces que 2 ITIAN + 1 IP cuando los pacientes tienen CVP muy elevada.

CAMBIOS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

El cambio de terapia antirretroviral se realiza por:

1- Efectos Adversos

En caso de efectos adversos es fundamental identificar el fármaco responsable para realizar el cambio adecuado, que generalmente es de un fármaco ejemplo:

- A- Sustituir AZT por d4T cuando:
 - La Hemoglobina es igual o menos de 8 g %
 - La cifra absoluta de neutrofilos es menor a 1.000 mm³
- B- Reemplazar la NVP por EFV o IP cuando se presentan:
 - Rash cutáneo
 - Fiebre
 - Hepatotoxicidad

2- Falla Terapéutica

Para valorar la necesidad de cambio por falla terapéutica, hay que tener en cuenta la situación clínica del paciente, los niveles de carga viral y recuento de linfocitos TCD4 y de confirmarse y si no se cuenta con el estudio de resistencia se recomienda cambiar por completo el esquema de ARV utilizado, si se cuenta con el test de resistencia se debe seleccionar el mejor régimen alternativo con 3 fármacos activos.

TERAPIA DE RESCATE: El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TARV se denomina terapia de rescate, en esta situación la mayoría de los enfermos han experimentados fracasos con las tres familias de ARV más utilizados ITIAN, ITINN e IP, para instaurar una terapia de rescate es importante contar con el estudio de resistencia, y si no se puede combinar tres fármacos activos la combinación de dos plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede ser eficaz.

DEFINICIÓN DE FRACASO DE TRATAMIENTO O FALLA TERAPÉUTICA

Se define como fracaso terapéutico a la respuesta inadecuada al TAR, lo que podría llevar al fracaso clínico, inmunológico y virológico, que se manifiesta por la aparición de infecciones oportunistas o reactivación de las ya existentes.

1. Fracaso clínico: Aparición de eventos clínicos B o C es decir progresión de enfermedad por VIH, aparición de infecciones oportunistas nuevas o reactivación de las ya existentes u otra condición definidora del SIDA, salvo en los primeros seis meses.

2. Fracaso inmunológico: Ausencia del ascenso de linfocitos TCD4 dentro de los seis primeros meses de tratamiento o caída del 30% de la cifra de TCD4 por debajo del recuento máximo alcanzado.

3. Fracaso virológico: cualquiera de las siguientes situaciones:

- a) CV detectable a las 24 semanas de TARV.
- b) Si tras alcanzar una CV indetectable (< 50 copias /ml) esta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas.

Respuesta virológica incompleta: Carga Viral plasmática en dos muestras consecutivas indicando más de 400 copias /ml, después de la semana 24 ó más de 50 copias/ml en la semana 48.

Rebote virológico: pacientes en TAR con CV previa no detectable que presentan aumento de CV persistente, confirmada en una segunda determinación en un lapso no mayor a 2 meses y con resultado > a 1.000 copias.

BLIPS (Rebotes): en pacientes en TARV que llegaron a niveles no detectables de carga viral se observan elevaciones transitorias de la carga viral entre 50 y 500 copias sin identificar factores contribuyentes y que posteriormente sin ninguna acción retornan a cifras indetectables.

SÍNDROME DE RECONSTITUCION INMUNE (SIRI)

El SIRI es un síndrome caracterizado por una intensa y exacerbada respuesta inflamatoria asociado a una reconstitución inmunológica secundario al uso del TARV, que se manifiesta por la presencia de infecciones sub clínicas, tumores o desórdenes inmunológicos.

El SIRI suele confundirse con frecuencia con una infección oportunista durante la mejoría virológica e inmunológica, pero, puede diferenciarse por la forma atípica de presentación.

Su incidencia puede estimarse entre 10% a 25% en los pacientes que reciben tratamiento y se observa más frecuentemente cuando el recuento de linfocitos TCD4 es menor de 50 cel/mm³

La presentación puede variar desde una forma leve de presentación hasta un problema con alto índice de mortalidad.

Los agentes infecciosos más comúnmente relacionados al SIRI incluyen *Herpes zoster*, *Citomegalovirus* (CMV), *Criptococcus neoformans*, *Mycobacterium avium* y *M. tuberculosis*, tumores y trastornos inmunológicos.

CRITERIOS PROPUESTOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SIRI EN PACIENTES VIH EN TARV

Criterios Mayores (VER ANEXO)

A. Presentación atípica de infecciones oportunistas o tumores en pacientes que responden a TARV.

1. Enfermedad localizada (ganglios linfáticos, hígado, bazo).
2. Reacción inflamatoria exagerada (Fiebre severa, sin causa establecida lesiones dolorosas como artritis).
3. Respuesta inflamatoria atípica en tejidos afectados (Granulomas supuración y necrosis) Vasculitis.
4. Progresión de disfunción orgánica de lesiones existentes antes del inicio del TARV.
5. Aparición-aumento ampliación de lesiones ocupantes del SNC post tratamiento para *Cryptococcus*, Toxoplasmosis Cerebral o TB.
6. Neumonitis progresiva o desarrollo de Neumonía organizada post tratamiento para TB pulmonar, Neumonía por *Pneumocystis* o CMV
7. Aparición o agravación de Uveítis / Vitreítis post resolución de Retinitis por CMV.
8. Herpes simple, HPV
9. Strongiloidiasis
10. Lúes
11. Hansen
12. Lupus Eritematosos Sistémico.
13. Sarcoidosis
14. Psoriasis
15. Fiebre y citopenia post tratamiento para MAC diseminado.
16. Extensión de lesiones de sarcoma de Kaposi y resolución subsiguiente o regresión parcial sin inicio de radioterapia, quimioterapia sistémica o terapia intralesional.

B. Disminución de los niveles plasmáticos de VIH RNA >1 log10 copias/ml

Criterios Menores (VER ANEXO)

- Aumento de recuento de linfocitos CD4 post TARV
- Aumento de la respuesta inmune específica para un patógeno relevante (ej.: respuesta del tipo de hipersensibilidad retardada para antígenos mico bacterianos).
- Resolución espontánea de enfermedad sin terapia antimicrobiana específica o quimioterapia tumoral sin continuación de TARV.

Formas de presentación del SIRI de acuerdo al tiempo de evolución.

La forma temprana se presenta durante los tres primeros meses de TARV.

La forma tardía se presenta de 3 a 12 meses de haber iniciado TARV.

Tratamiento: El tratamiento del SIRI:

- Mantener el TAR.
- Tratar las infecciones presentes.
- AINES y usar corticoides en los casos más graves.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON ARV.

Las interacciones de los fármacos ARV entre sí o con otros medicamentos, constituyen un problema en el tratamiento de las PVVS, ya que puede tener una importante repercusión clínica.

Las más relevantes interacciones ocurre a nivel del metabolismo de los fármacos, donde diferentes sistema enzimáticos están implicados, que pueden comportarse como inductores o inhibidores.

La inducción del metabolismo producirá una disminución de las concentraciones de los fármacos, pudiendo disminuir la eficacia del TARV, en cambio la inhibición ocasionará un aumento en la concentración con mayor riesgo de la toxicidad.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

Fármacos	IDV	RTV	LOP/r	DRV	ATV
Rifampicina	Contraindicado	A toxicidad	Contraindicado		
Ketoconazol	↑ niveles				
Omeprazol	No interacción	No interacción	No interacción		
Astemizol	No administrar		Contraindicado		
Ergotamina	No administrar		Contraindicado		
Fenobarbital Carbamazepina		↓ niveles séricos	↓ niveles séricos no asociar		
Dexametasona			↓ niveles séricos		
Sinvastatina			Contraindicado		
Bezafibratos	Recomendado		Recomendado		

CO-INFECCIÓN DE VIH y TUBERCULOSIS

La OMS recomienda que las PVVS con tuberculosis completen por lo menos dos meses de tratamiento para la misma, antes de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR), a menos que exista riesgo elevado de progresión de la enfermedad, riesgo vital o recuento de linfocitos TCD4 muy disminuido (< 50 cel/mm³).

Tabla 5
Tratamiento antirretroviral para los pacientes con infección tuberculosa concomitante

SITUACIONES	RECOMENDACIONES
Tuberculosis pulmonar (TB) y recuento de linfocitos TCD4 < 50 cel/mm ³ o TB extrapulmonar	Iniciar el tratamiento antituberculoso. Iniciar uno de los siguientes tratamientos antirretrovirales AZT/3TC/EFV AZT/3TC/NVP AZT/3TC/ABC AZT/3TC/SQV/r
Tuberculosis y recuento de linfocitos TCD4 < 100 cel/mm ³	Iniciar tratamiento antituberculosos y después de 2 semanas iniciar TAR.
Tuberculosis pulmonar y recuento de linfocitos TCD4 100-200 cel/mm ³ o recuento total de linfocitos < 1.200 cel/mm ³	Iniciar el tratamiento antituberculoso. Iniciar uno de los siguientes tratamientos, después de dos meses de terapia antituberculosa. AZT/3TC/EFV AZT/3TC/NVP AZT/3TC/ABC y AZT/3TC/SQV/r
Tuberculosis pulmonar y recuento de TCD4 > 200 cel/mm ³ o recuento total de linfocitos TCD4. Linfocitos > 1.200 cel/mm ³	Tratar la tuberculosis. Si es posible vigilar los recuentos de linfocitos TCD4. Iniciar el tratamiento antirretroviral durante la fase de mantenimiento.
Tuberculosis recuento de linfocitos TCD4 > 350 cel/mm ³	Completar tratamiento para TB antes de iniciar TAR

MONITOREO DEL PACIENTE EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Una vez iniciada la terapia con ARV deben ser monitorizados en forma periódica para evaluar la respuesta clínica, inmunológica y virológica al tratamiento, vigilar los efectos adversos, la respuesta al mismo y promover la adherencia.

Se deben realizar controles clínicos y laboratoriales. Las visitas de seguimiento deben incluir:

1. Un contacto inicial 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento, para evaluar efectos adversos y la adherencia.
2. Recuento de linfocitos TCD4 a los 4 meses luego del inicio y luego cada 6 meses.
3. Cuantificación de carga viral 4 meses luego del inicio y luego cada 6 meses o antes si se sospecha fracaso.
4. Exámenes laboratoriales para monitoreo de toxicidad de fármacos, aún sin síntomas clínicos; hemograma, plaquetas, general de orina, glicemia, perfil renal, perfil lipídico, perfil hepático.
5. Visitas clínicas periódicas, a las 2 semanas del inicio, luego de cada mes e incluso cada 2 meses en los pacientes estables.
6. Los efectos colaterales que deben ser monitoreados incluyen:
 - Fatiga, cefalea, malestar general mialgias y artralgias; molestias gastrointestinales.
 - Erupción cutánea con y sin fiebre, diarrea; sueño intenso, somnolencia y trastornos depresivos; nefrolitiasis.
7. Requieren suspensión de los medicamentos en forma inmediata:
 - Anemia severa, Neuropatía periférica; Pancreatitis.
 - Alteración de más de 4 veces del funcional hepático.
 - Síndrome de Stevens Johnson.
 - Depresión severa.
 - Alteración de la función renal o atrofia renal.

El síndrome de hipersensibilidad al ABC obliga a no reiniciar jamás la droga, por el riesgo de shock anafiláctico y muerte.

ANEXOS

ANEXO 1

Indicaciones para realización de las pruebas de determinación de los niveles plasmáticos de ARN - VIH1 (Carga Viral)

INDICACIÓN CLÍNICA	INFORMACIÓN	USO
1- Síndrome de infección aguda por VIH	Establece un diagnóstico cuando la prueba de anticuerpos anti-VIH es no reactiva o indeterminada	Certificar diagnóstico
2- Valoración inicial de una infección por VIH recién diagnosticada	Carga viral basal	Ayuda a decidir inicio o retrasar el tratamiento
3- Paciente sin tratamiento cada 6 meses	Cambios de la carga viral	Control evolutivo de la infección
4- Después del inicio del tratamiento antirretroviral a las 4 a 8 semanas	Valoración inicial de la eficacia del fármaco	Decisión de continuar o cambiar el tratamiento
5- Cada 4 ó 6 meses en pacientes con TAR	Valoración de la eficacia antirretroviral y detección precoz de fracaso terapéutico	Decisión de continuar o cambiar el tratamiento
6- Cuadros clínicos o disminución significativa Linfocitos TCD4	Asociación con carga viral variable o estable	Decisión de continuar o cambiar el tratamiento

ANEXO 2

Recomendaciones para el uso de los test de resistencia farmacológica

ÁMBITO CLÍNICO / RECOMENDACIONES	FUNDAMENTO
Recomendado • Fracaso virológico durante tratamiento TAR • Supresión sub-óptima de la carga viral tras el inicio del tratamiento antirretroviral • Fracaso del tratamiento de segunda línea	Determinar la función de la resistencia en el fracaso farmacológico y aumentar al máximo el número de fármacos activos en el nuevo régimen los casos indicados. Determinar la función de la resistencia y aumentar al máximo el número de fármacos activos en el nuevo régimen, en los casos indicados
A considerar • Infección aguda por VIH y fracaso del tratamiento de primera línea	Determinar si se ha producido una transmisión de virus y resistente a fármacos y cambio de régimen en consecuencia.
No recomendado • Infecciones crónicas por VIH antes del inicio del tratamiento Tras la interrupción de los fármacos • + Carga viral plasmática < 1.000 ARN - VIH copias/ml	Establecer la prevalencia de virus resistentes. Las mutaciones de resistencia farmacológica pueden ser especies menores en ausencia de presión farmacológica selectiva. No pueden realizarse pruebas de determinación de resistencia fiables, debido al bajo número de copias de ARN - VIH

ANEXO 3

Riesgos y beneficios del inicio precoz y tardío del tratamiento antirretroviral en pacientes VIH + asintomáticos

INICIO PRECOZ

Beneficios:

- Control y reducción de la carga viral.
- Retraso en la progresión de la infección.
- Prolongación de la expectativa de vida.
- Disminución de la transmisión viral.

Riesgos:

- Deterioro de la calidad de vida por los efectos colaterales.
- Desarrollo precoz de resistencia del virus.
- Transmisión de virus resistente a ciertos ARV.
- Limitación para la elección de ARV para los cambios.

INICIO TARDÍO

Beneficios:

- Preserva opciones de tratamiento.
- Evita efectos colaterales que alteran la calidad de vida.
- Retrasa el desarrollo de resistencia a los ARV.

Riesgos:

- Transmisión de la infección a otras personas.
- Deterioro progresivo del sistema inmune.
- Acortamiento del periodo de expectativa de vida.

ANEXO 4

Estrategias, relacionadas con el paciente y la medicación, para mejorar la adherencia.

- Informar y educar a los pacientes sobre los efectos secundarios.
- Disminuir la frecuencia, el número de pastillas y tratar los efectos adversos.
- Negociar un plan terapéutico, que el paciente entienda y con el que se comprometa.
- Emplear el tiempo necesario para educar al paciente y explicarle los objetivos del tratamiento y la necesidad de cumplimiento o adherencia.
- Determinar que el paciente está comprometido para tomar la medicación antes de la primera receta.
- Involucrar a familiares y amigos para que apoyen el régimen terapéutico.
- Desarrollar un esquema concreto para cada régimen específico, considerando su relación con las comidas, el horario diario y los efectos secundarios.
- Suministrar por escrito, el horario e ilustraciones de los fármacos y cajas para las pastillas diarias o semanales, relojes con alarmas, buscapersonas y otras ayudas mecánicas que ayuden al cumplimiento.
- Desarrollar grupos de apoyo o añadir los problemas de la adherencia a la agenda de los grupos de apoyo.
- Desarrollar vínculos con los grupos locales sobre adherencia, incluyendo sesiones informativas y estrategias prácticas.
- Considerar la realización de "ensayos de pastillas".

ANEXO 5

Estrategias para mejorar la adherencia, basadas en el médico y el equipo sanitario

- Establecer una relación de confianza mutua.
- Servir como educador, fuente de información, apoyo y monitorización constante.
- Suministrar métodos de acceso entre las visitas para poder realizar preguntas, resolver problemas a través de reuniones informativas y educativas con sus pares, incluyendo la cobertura durante la ausencia por vacaciones/conferencias.
- Monitorizar en forma constante el cumplimiento; intensificar el tratamiento en períodos de cumplimiento bajo (es decir, aumentar el número de visitas, reclutar a familiares/ amigos, implicar a otros miembros del equipo, en especial por enfermedad mental o dependencias a sustancias químicas);
- Considerar la repercusión que tiene sobre el cumplimiento los diagnósticos nuevos, por ejemplo, depresión, enfermedad hepática, "Wasting síndrome", recurrencia de sustancias ilícitas e incluir en el manejo alguna intervención sobre el cumplimiento.
- Utilizar a las enfermeras, farmacéuticos, educadores, organizaciones de voluntariado, directores de caso, asesores farmacológicos, auxiliares del médico, practicantes y enfermeras de investigación para reforzar el cumplimiento.

ANEXO 6

Intervenciones asociadas para mejorarla adherencia

- Consultas informativas sobre los beneficios de la adherencia.
- Entrevistas con los farmacéuticos sobre la adherencia terapéutica.
- Reuniones sobre la adherencia, las cuales deben ser multidisciplinarias.
- Recordatorios, relojes con alarmas, memos ubicados en los lugares mas frecuentados de la casa.
- Medidas de ayuda para el paciente, entre ellas, dibujos sobre las pautas terapéuticas, calendarios, pegatinas;
- Medidas de ayuda para el médico (Ej. Guías sobre medicamentos, dibujos, calendarios).
- Medidas de ayuda para el personal de enfermería, para apoyar a las PVVS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguayo R. Nicolás y col. Normas Nacionales de Tratamiento Antirretrovirales para las Personas Viviendo con el VIH/SIDA. MSP y BS. PRONASIDA 2003.
2. Báez M. Eugenio Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Infección por el VIH/SIDA y sus complicaciones. 2005.
3. Documento de Consenso. Recomendaciones de GESIDA/ PLAN NACIONAL sobre el SIDA respecto al Tratamiento ARV en adultos infectados por el virus de la Inmunodeficiencia humana. ENFERM Infec. Microbiol. Clin. 2007, 25(1); 32/53.
4. Gatell. J, Clotet Sala, Podzamczak Pater, Miró Joseph y Mallolas Joseph. Guía práctica del SIDA. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. 8º Edición. MASSON S.A - 2005.
5. Mensa. J, Gatell. J y colaboradores. Guía de Terapéutica antimicrobiana. 17º edición. MASSON 2007.
6. Bartlett John y colaboradores. Tratamiento clínico da infecção pelo HIV en adultos. 2004.
7. Rachid Marcia, Schechter Mauro. Manual del HIV/AIDS. 8ª Edición. Revista y ampliada. Revinter 2004.
8. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system of human immunodeficiency virus b infection in children less than 13 years of age. MMWR, v.43, n. RR12, p.1-10, 1994
9. Guía de tratamiento clínico de la infección por VIH en pediatría. Programa Nacional de DST y AIDS del Brasil. 3ª Edición. 2007
10. World Health Organization. Antiretroviral therapy in infants and children in resource-limited settings: towards universal Access recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland. 2006.
11. Recomendaciones para terapia antirretroviral en adultos y adolescente infectados por el VIH. 6ª Edición. Brasilia 2005/2006.
12. Egger, M. et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet, 360, p119-29.
13. Hammer, S. et al. Scaling up antiretroviral therapy in resource limited setting: guideline for a public health approach. Geneva: World Health Organization, 2002. 115 p.
14. Retroviruses and opportunistic infections, 8, 2001, Chicago, USA. Program and abstracts. Chicago. 2001
15. Lee, K et al. HIV therapeutic options in the treatment, experienced patient: recent trials and future directions. Infect Med., p. 139-152, 2001.
16. Mellors, J et al Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic marker of HIV-infection. Ann. Intern. Me. p. 946-54, 1997.
17. Oliva, J. et al. Co- administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patient with tuberculosis. AIDS p. 637-638, 2003.
18. Samuel, A. et al. incidence and risk actors for immune reconstitution inflammatory syndrome during active antirretroviral + therapy. AIDS p. 399-406, 2005.
19. CDC. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV infected adults and adolescents. MMWR, 2002. 51
20. Estrategia para la utilización de las drogas antirretrovirales (ARV) Pautas de tratamiento antirretroviral en adultos para países de Latinoamérica y el Caribe. OPS - 2001.
21. Mandel/ Douglas/ Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y Práctica. 3ª Edición. Editorial Médica Panamericana 1992.
22. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV - Infected Adults and Adolescents. July 14, 2003.

* * * * *

