

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

**País:** Argentina

**Título:** 2<sup>do</sup> *CONSENSO ARGENTINO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL*

**Institución:** Comisión Sida de la S.A.D.I.

**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](http://www.paho.org/vih/guias_adultos)

# 2<sup>do</sup> CONSENSO ARGENTINO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

**BUENOS AIRES, 2 Y 3 DE OCTUBRE DE 2008**

**ORGANIZADO POR:**

Comisión de  
SIDA - SADI



## 2<sup>do</sup> Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral

### Producción Integral

#### **Samara & Enrique**

Consultoría y Servicios para Organizaciones Científicas

[www.samara-enrique.com.ar](http://www.samara-enrique.com.ar)

Charcas 3678 - 3 "B" (C1425BMX), C.A.B.A.

República Argentina

Telefax: (54-11) 4827-1081

e-mail: [administracion@samara-enrique.com.ar](mailto:administracion@samara-enrique.com.ar)



© 2009 Edimed-Ediciones Médicas SRL  
Paraguay 2019 1° "B" (C1121ABD), C.A.B.A.  
República Argentina  
Telefax: (54-11) 4962-4216  
e-mail: [edimed@edimed.com.ar](mailto:edimed@edimed.com.ar)

### Diseño y Diagramación:

Helena Ribero F.

### Impresión:

CyS Offset en Abril 2009

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723

Todos los derechos reservados  
All rights reserved

Impreso en Argentina  
Printed in Argentina



**Comité Científico**  
**2<sup>do</sup> Consenso Argentino**  
**de Terapia Antirretroviral**

**Presidente**

Dr. Horacio Jáuregui Rueda

**Miembros**

Dr. Ricardo Marino  
Dra. Alejandra Monticelli  
Dra. Mónica Moyano  
Dra. Liliana Puga  
Dra. Celia Wainstein



**Comisión Sida de la S.A.D.I.**

**Coordinadora**

Dra. Liliana Puga †

**Miembros**

Dr. Juan Carlos Abuín  
Dra. Cristina Freuler  
Dr. Horacio Jáuregui Rueda  
Dr. Héctor Laplumé

Dr. Gabriel Levy Hara  
Dr. Ricardo Marino  
Dra. Alejandra Monticelli  
Dra. Mónica Moyano  
Dra. Stella Maris Oliva  
Dra. Teresita Puentes  
Dra. Celia Wainstein





**Sociedad Argentina de Infectología  
Comisión Directiva**

**Presidente**

Dr. Héctor Laplumé

**Vicepresidente**

Dra. Beatriz Salanitro

**Secretario**

Dra. Alejandra Monticelli

**Prosecretario**

Dra. Liliana Calanni

**Secretario de Actas**

Dra. Graciela Ben

**Tesorero**

Dr. Alberto Lambierto

**Protesorero**

Dr. Gabriel Levy-Hara

**Vocales Titulares**

Dra. Patricia Gambino

Dr. Javier Desse

Dr. Tomás Orduna

Dr. Jorge Contarelli

**Vocales Suplentes**

Dra. Silvia Aquilia

Dr. Ángel Minguez

Dra. Noemí Rivas

Dra. Teresita Puentes

**Revisores de Cuentas**

Dr. Carlos Morales

Dr. Jorge Benetucci





## **Autores**

### **Juan Carlos Abuín**

Médico Infectólogo. Jefe de la Sección Zoonosis Médica del Hospital “Dr. F. J. Muñiz”, GCABA. Profesor adjunto de la Cátedra de Microbiología y Parasitología de la Carrera de Medicina de la Universidad del Salvador. Miembro de la Comisión de Sida de SADI.

### **Javier Afeltra**

Médico Micólogo. Hospital “J. M. Ramos Mejía”, GCABA. Miembro de la Comisión de Sida de SADI.

### **Graciela Barboni**

Médica Infectóloga Pediatra. División Inmunología del Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Integrante del Comité de Sida de la SAS (Sociedad Argentina de Sida).

### **Waldo Belloso**

Médico Infectólogo. Coordinador del Área VIH/Sida de la Sección Infectología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesor Adjunto de Farmacología, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.

### **Jorge Benetucci**

Médico Infectólogo. Presidente de FUNDAI (Fundación de Ayuda al Inmunodeficiente). Jefe del Departamento de Infecciosas del Hospital “Dr. F. J. Muñiz”. Ex Profesor Regular Titular de Infectología de la Facultad de Medicina, UBA.

### **Víctor Bittar**

Médico Infectólogo. Jefe del Programa Provincial de Sida del Ministerio de Salud de Mendoza. Médico de planta del Hospital Central de Mendoza. Profesor Titular de Inmunología, Dpto. de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas de la Univ. Nacional de Cuyo.

### **Rosa Bologna**

Médica Infectóloga Pediatra. Jefa del Servicio de Infectología del Hospital de Pediatría “Dr. J. P. Garrahan”. Directora de Investigación de Helios Salud. Ex presidenta de la SADI.

### **Jorge Brugna**

Médico Infectólogo. Hospital Regional de Comodoro Rivadavia, Chubut y Hospital Zonal de Caleta Olivia, Santa Cruz.

### **Miriam Bruno**

Médica Infectóloga Pediatra. Jefa de la Sección de Control de Salud de la División Promoción y Protección y Médica Infectóloga del Hospital “Dr. Carlos G. Durand”, GCABA. Jefa de Trabajos Prácticos de Infectología en la Unidad Docente Hospitalaria “Dr. Carlos G. Durand”. Secretaria del Comité Nacional de Infectología de la SAP (Sociedad Argentina de Pediatría).

### **Gabriela Bugarin**

Médica Infectóloga. Coordinadora Médica de Helios Salud.

### **Pedro Cahn**

Médico Infectólogo. Jefe de Infectología, Hospital “Dr. J. A. Fernández”, GCABA. Director de Fundación Húsped. Prof. Adjunto de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA.

### **Liliana Calanni**

Médica Infectóloga. Jefa de la Unidad de Infectología del Hospital Provincial “Dr. Eduardo Castro Rendón” de Neuquén. Co-Directora de CEIN (Unidad Infectológica de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento), Neuquén. Jefa de Infectología, Policlínico Modelo de Cipolletti, Rio Negro.

### **Gustavo Cañete**

Médico Infectólogo. Jefe de la Unidad de Infectología del Hospital “Iriarte” de Quilmes, Prov. de Buenos Aires. Presidente de PREVIN, Asociación Civil para la Prevención de Infecciones.

### **Isabel Cassetti**

Médica Infectóloga. Directora Médica de Helios Salud. Directora Médica de CEI (Centro de Estudios Infectológicos). Integrante de la Comisión Directiva de FUNCEI.

### **Mariana Ceriotto**

Médica Infectóloga y especialista en Salud Pública. Jefa de Infectología del Hospital Zonal de Agudos “Dra. Cecilia Grierson”, Buenos Aires.

### **Jorge Contarelli**

Médico Infectólogo. Jefe de Sala del Servicio de Infectología, Hospital “San Juan de Dios”, La Plata. Coordinador del Área de Infectología del Hospital Español de La Plata. Profesor Adjunto de la Cátedra de Infectología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata.



### **Jorge Corral**

Médico Infectólogo. Jefe del Servicio de Infectología del Hospital Interzonal General de Agudos “Dr. Oscar Alende”, Mar del Plata.

### **Eduardo Chioconi**

Médico Infectólogo de CEIN (Unidad Infectológica de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento), Neuquén.

### **Daniel David**

Médico Infectólogo, Hospital Rawson de Córdoba.

### **Gabriel Deluchi**

Bioquímico. Responsable del Laboratorio de Retrovirus y Virus Asociados de FUNDAI (Fundación de Ayuda al Inmunodeficiente), sede Hospital de Enfermedades Infecciosas “Dr. F. J. Muñoz”, GCABA.

### **Adriana Durán**

Médica Infectóloga. Coordinadora del Área de Desarrollo Hospitalario y Epidemiología de la Coordinación Sida del Ministerio de Salud del GCABA.

### **Aurelia Fallo**



Médica Infectóloga. Coordinadora del Centro de Referencia de Sida Pediátrico, Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”, GCABA.



### **Alejandro Ferro**

Médico Clínico e Infectólogo. Unidad de Infectología, HIGA Mar del Plata. Coordinador del Servicio de Infectología, Clínica Colón de Mar del Plata. Secretario de Salud de Mar del Plata.

### **Cristina Freuler**

Doctora en Medicina. Especialista en Infectología. Jefa del Servicio de Infectología, Inmunología y Epidemiología Hospitalaria del Hospital Alemán de Buenos Aires. Miembro de la Comisión de Sida de la SADI. Profesora Adjunta de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UCA y Universidad Austral.

### **Silvia González Ayala**

Médica Infectóloga Pediatra. Jefa del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Niños “Sor María Ludovica” de La Plata. Profesora Titular de la Cátedra de Infectología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional La Plata.

### **Silvina Ivalo**

Médica Infectóloga, Grupo de Trabajo Inmunocomprometidos, Hospital “Dr. J. M. Ramos Mejía”, GCABA.



### **Horacio Jáuregui Rueda**

Médico Infectólogo. Director del CIAS (Centro de Infectología y Asistencia). Miembro de la Comisión de Sida de la SADI.

### **Gustavo Kásparas**

Médico especialista en Psiquiatría y Psicología Médica. Coordinador del Área Psicosocial de Helios Salud, Buenos Aires.

### **Héctor Laplumé**

Médico Infectólogo Universitario. Jefe del Servicio de Medicina Preventiva y Coordinador del Comité de Control de Infecciones del Hospital Nacional "Prof. A. Posadas". Miembro de la Comisión de Sida de la SADI. Presidente de la SADI.

### **María Lasala**

Médica Infectóloga. Jefa de la División Infectología del Hospital de Clínicas "F. J. de San Martín", Buenos Aires.

### **Gabriel Levy Hara**

Médico Infectólogo. Hospital "Dr. Carlos G. Durand", GCABA. Miembro de la Comisión de Sida de la SADI.

### **Gustavo Lopardo**

Médico Infectólogo. Hospital "Dr. Bernardo Houssay", Vicente López, CEI (Centro de Estudios Infectológicos). Coordinador del Programa de Formación de Post-grado en Infectología de FUNCEI (Fundación Centro de Estudios Infectológicos). Docente, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA.

### **Marcelo Losso**

Médico Infectólogo e Investigador Clínico. Servicio de Inmunocomprometidos, Hospital Gral. Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía", GCABA. Jefe de Trabajos Prácticos, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Director del CICAL.

### **Sergio Lupo**

Profesor Titular Medicina Interna; Facultad de Medicina (UAI, Regional Rosario). Profesor Adjunto Clínica Médica; Facultad de Ciencias Médicas (UNR). Director del Centro de Atención de Pacientes con VIH (Hospital Centenario de Rosario). Director del Instituto CAICI de Rosario.

### **Ricardo Marino**

Médico Infectólogo. Hospital "Dr. F. J. Muñoz", GCABA. Miembro de la Comisión de Sida de la SADI.

### **Cristina Miglioranza**

Médica Infectóloga. HIGA "Dr. Oscar Alende" y Clínica Privada Pueyrredón, Mar del Plata.





### **Alejandra Monticelli**

Médica Infectóloga. Sub-Jefa de la Unidad Enfermedades Infecciosas del Hospital Francés, Buenos Aires. Directora Médica del CIAS (Centro de Infectología y Asistencia).

### **Rina Moreno**

Médica Infectóloga Pediatra. A cargo de Infectología Pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Nacional "Alejandro Posadas". Miembro del Comité Nacional de Infectología de la SAP (Sociedad Argentina de Pediatría). Miembro del Consejo Consultivo de la Dirección de Sida y ETS del Ministerio de Salud de la Nación.

### **Mónica Moyano**

Médica Infectóloga. Centro ETS/Sida y Hospital "Evita Pueblo" de Berazategui. Miembro de la Comisión de Sida de la SADI.

### **Stella Maris Oliva**

Médica Infectóloga. Jefa de la Unidad 10 del Hospital "Dr. F. J. Muñiz", GCABA. Miembro de la Comisión de Sida de la SADI. Jefa de Trabajos Prácticos, Departamento de Medicina, Orientación Infectología, Facultad de Medicina, UBA. Investigadora Clínica de FUNDAL (Fundación de Ayuda al Inmunodeficiente).

### **Patricia Patterson**

Médica especialista en Enfermedades Infecciosas (UBA). Investigadora Clínica de la Fundación Huésped. Médica Infectóloga asistente del Hospital "Dr. J. A. Fernández", GCABA. Miembro de la International AIDS Society.

### **Héctor Pérez**

Médico Infectólogo. Servicio de Infectología, Hospital "Dr. J. A. Fernández". Miembro del Consejo de Gobierno de la IAS (International AIDS Society) 2004-08, 2008-12.

### **Alejandro Petroni**

Doctor en Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. Especialista en Biología Molecular. Laboratorio de Retrovirus y Virus Asociados, FUNDAL (Fundación de Ayuda al Inmunodeficiente). Asesor en resistencia de VIH-1 a drogas antirretrovirales, Grupo Bioquímico, Hospital Italiano de Buenos Aires. Investigador Senior, Servicio Antimicrobianos, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires.

### **Teresita Puentes**

Médica Infectóloga. Jefa de la Unidad de Infectología del Sanatorio "Dr. Julio Méndez". Miembro de la Comisión de Sida de la SADI.





### **Liliana Puga**

Médica Infectóloga. Hospital Militar Central. Docente Autorizada del Departamento de Medicina, Enfermedades infecciosas, Facultad de Medicina, UBA. Investigadora Clínica de FUNDAI (Fundación de Ayuda al Inmunodeficiente). Coordinadora de la Comisión de Sida de la SADI.

### **María José Rolón**

Médica Infectóloga. Médica de planta del Servicio de Infectología del Hospital de Agudos “Dr. J. A. Fernández”, GCBA.

### **Horacio Salomón**

Bioquímico. Investigador del CONICET. Docente de la UBA. Director del Centro Nacional de Referencia para el Sida, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, UBA.

### **Omar Sued**

Médico Infectólogo. Investigador Clínico de Fundación Huésped, Buenos Aires.

### **Javier Toibaro**

Médico Infectólogo. Servicio de Inmunocomprometidos, Hospital “Dr. J. M. Ramos Mejía”, GCABA.



### **Claudia Vujacich**

Médica Infectóloga. Jefa del Departamento de Hepatitis Virales del CEI (Centro de Estudios Infectológicos), Buenos Aires. Directora del Área de Infectología de Adultos de CEDECEM (Centro de Educación y Consulta Médica) de FUNCEI (Fundación Centro de Estudios Infectológicos). Ex docente de la II de Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.



### **Celia Wainstein**

Médica Infectóloga. Profesora Adjunta de Infectología, Facultad de Medicina, UBA. Coordinadora de Infectología en Cárcel Federales. Miembro de la Comisión de Sida de la SADI.

### **Carlos Zala**

Director Científico “Fundación Dra. Cecilia Grierson”. Medicina Preventiva, Hospital Central de San Isidro.

# Índice

Indicaciones de TARV .....	1
Inicio de TARV con regímenes basados en INNTI.....	7
Inicio de TARV con IP.....	13
Manejo de la infección aguda .....	19
Inicio de TARV en situaciones especiales I .....	25
Coinfección con hepatitis B o C, o con tuberculosis.....	25
Inicio de TARV en situaciones especiales II.....	33
Drogas y asociaciones no recomendadas.....	61
Criterios para cambio de TARV.....	65
Utilidad e interpretación de los tests de resistencia.....	75
Suspensión de TARV.....	83
Recomendaciones para el uso de agentes ARVs en mujeres embarazadas e infectadas por HIV y en la prevención de la transmisión perinatal.....	89
TARV en niños.....	105
Interacciones medicamentosas.....	115
Manejo de toxicidad por drogas .....	133
Adherencia al TARV .....	145
Profilaxis postexposición ocupacional al HIV.....	155
Profilaxis postexposición no ocupacional.....	163





## Prólogo

*Estimados colegas:*

La Comisión de Sida de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) se honra en presentar esta guía, producto del trabajo de un nutrido grupo de colegas especialistas en la temática del HIV/SIDA, quienes dedicaron intensas horas de trabajo en equipo con el propósito de evaluar las recomendaciones vigentes y editadas por nuestra Sociedad en el año 2006, proponiendo los cambios al Primer Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral, y procurando desarrollar un material que resulte útil como referencia cotidiana para los profesionales que asisten personas que viven con HIV y pacientes con Sida.

Al introducir esta guía, deseo fundamentalmente destacar y agradecer el esfuerzo de todos sus autores, y en particular el de los miembros del Comité Científico de este 2do. Consenso, con quienes compartimos largas reuniones y debates con el único fin de que los contenidos y la calidad de este material fueran óptimos.

La guía ha sido organizada siguiendo el orden de los temas propuestos por el Primer Consenso, y agregando otros que surgieron en la especialidad en estos dos años. Cada capítulo se publica nuevamente en su versión completa incluyendo sus modificaciones. Para facilitar el acceso rápido a los cambios con respecto al Primer Consenso, al cierre de cada capítulo se ofrece un resumen con las principales conclusiones.

Los autores también han procurado acercarnos las recomendaciones bibliográficas más relevantes para ampliar información sobre cada uno de los temas. En cada capítulo, el apartado de "Lecturas Recomendadas" ha sido revisado íntegramente y actualizado.

A los miembros de la Comisión de Sida de la SADI, mi más profundo agradecimiento por haberme asignado la tarea de presidir este 2do. Consenso. Mi más genuino reconocimiento por su dedicación y desinteresado esfuerzo a mis colegas del Comité Científico, a los coordinadores de las cinco sesiones que abarcaron los 17 capítulos de este Consenso, a los autores de cada uno de ellos, y a las empresas cuyo aporte nos permitió editar, imprimir y distribuir gratuitamente esta guía.

En nombre del equipo de trabajo que he tenido el placer de liderar, y en representación de la SADI, confiamos en que este material resulte útil para la labor cotidiana de nuestros colegas y, fundamentalmente, para la mejor atención de nuestros pacientes.

**Dr. Horacio Jáuregui Rueda**

*Presidente del Comité Científico*

*2do. Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral*

*SADI, Sociedad Argentina de Infectología*

*Buenos Aires, octubre de 2008*

## **Indicaciones de TARV**

*Gustavo Lopardo, Alejandro Ferro, Daniel David*

Los beneficios del tratamiento antirretroviral (TARV) han sido claramente demostrados en términos de mejoría de la sobrevida y disminución del riesgo de progresión de la enfermedad, sin embargo, el momento de inicio del mismo debe ser cuidadosamente evaluado en cada caso particular.

El inicio del TARV debe ser siempre precedido por un proceso de consejería y educación, con el fin que el paciente comprenda la importancia del tratamiento y de la adherencia al mismo, así como sus beneficios y riesgos potenciales. La confirmación de la infección por HIV debe verificarse siempre antes de iniciar el TARV.

Las recomendaciones de inicio de TARV se basan en la presencia o ausencia de síntomas relacionados con la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el recuento de linfocitos con receptores CD4 (CD4), los niveles de carga viral (CV) y la presencia de comorbilidades.

La decisión de inicio de TARV en pacientes asintomáticos crónicamente infectados es compleja y ha variado considerablemente desde la aparición del TARV de alta eficacia.

Entre los beneficios del TARV se encuentran la disminución en el riesgo de progresión de la enfermedad y la disminución en el riesgo de transmisión del virus.

En los pacientes asintomáticos en quienes la decisión de inicio de TARV se base en el recuento de linfocitos CD4, las determinaciones deben ser realizadas por citometría de flujo, y los resultados deben ser preferentemente repetidos antes del inicio del tratamiento. Una excepción a esta recomendación consiste en los pacientes con recuentos de linfocitos CD4 muy bajos ( $<200 \text{ mm}^3$ ), en quienes la demora en la obtención de una segunda determinación puede incrementar los riesgos de progresión de la enfermedad.

Los regímenes de TARV que se utilizan actualmente logran supresión viral sostenida en un porcentaje considerable de pacientes por tiempo prolongado. La disconti-

nuación del tratamiento se asocia con incremento en la mortalidad. Por esta razón, una vez que se ha decidido iniciar tratamiento, el mismo debe continuarse sin interrupciones (ver sección correspondiente).

El TARV se encuentra indicado en las siguientes circunstancias:

- Pacientes con historia de enfermedad marcadora de SIDA (A I).
- Pacientes con hallazgos clínicos significativos que sugieran enfermedad avanzada tales como (A I):
  - Candidiasis oral.
  - Fiebre prolongada, diarrea crónica o descenso de peso inexplicables por otras causas.
  - Púrpura trombocitopénica idiopática.
  - Nefropatía asociada a HIV.

En estos dos grupos de pacientes, se sugiere tratamiento independientemente del recuento de linfocitos CD4 y de la CV.

- Pacientes asintomáticos con recuento de linfocitos CD4  $<350 \text{ mm}^3$ :  
En pacientes con recuentos de linfocitos CD4  $<200 \text{ mm}^3$  existen claras evidencias del alto riesgo de progresión de la enfermedad en el corto plazo, así como de los beneficios que ofrece el TARV en términos de mejoría de la sobrevida y de reducción de la progresión de la enfermedad. Se recomienda tratamiento (A I).

En los pacientes con recuento de linfocitos CD4 entre  $200\text{-}350 \text{ mm}^3$ , también se recomienda TARV. Esta variación en las recomendaciones, en relación con las previas, se basa en que los actuales avances en el tratamiento de la infección por HIV sugieren que las personas viviendo con HIV/SIDA podrán tener una prolongada expectativa de vida. Esta nueva perspectiva determina una reevaluación de cuáles son los niveles de riesgo aceptables. Niveles de riesgo que anteriormente eran considerados bajos, y que no justificaban una intervención, actualmente requieren una acción más agresiva desde el punto de vista terapéutico. A esto se suma, además, la menor toxicidad de los regímenes terapéuticos actualmente disponibles y la mayor eficacia y durabilidad de los mismos.

La disminución significativa en la mortalidad relacionada con enfermedades marcadoras en la era del TARV de alta eficacia se acompaña de un incremento en las muertes por enfermedades no marcadoras, tales como neoplasias no marcadoras, enfermedad hepática, renal o cardiovascular, en particular en pacientes con recuentos de linfocitos CD4  $>200 \text{ mm}^3$ .

El estudio SMART enroló a pacientes con recuentos de linfocitos CD4 >350 mm<sup>3</sup> y los aleatorizó a recibir TARV continuo o a la suspensión del mismo, guiado por el recuento de linfocitos CD4. Un subgrupo de pacientes del estudio era *naive* de tratamiento con CD4 >350 mm<sup>3</sup> y fue aleatorizado a iniciar TARV o a diferirlo hasta tanto el nivel de CD4 descendiese por debajo de 250 mm<sup>3</sup>. El riesgo de eventos marcadores de SIDA, no marcadores y muerte fue significativamente mayor en los pacientes que difirieron el inicio del TARV (4,9% vs. 1,0%).

Diversos estudios muestran que los niveles de linfocitos CD4 más altos se asocian con menor riesgo de enfermedades marcadoras y no marcadoras de SIDA. Los pacientes que inician TARV con recuentos de linfocitos CD4 más elevados alcanzan mayor nivel de reconstitución inmunológica medida por CD4.

Datos provenientes de estudios de cohortes indican que el riesgo de desarrollar eventos marcadores disminuye con el aumento del recuento de linfocitos CD4. Sin embargo, persiste incluso en valores >500 mm<sup>3</sup>. A cualquier nivel de CD4, el riesgo de SIDA es menor en pacientes tratados y con replicación viral controlada, en relación con los que no reciben tratamiento.

Por las razones expuestas, se recomienda tratamiento en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 <350 mm<sup>3</sup> (A II).

- Pacientes asintomáticos con recuento de linfocitos CD4 entre 350-500 mm<sup>3</sup>: Existen escasas evidencias del beneficio que ofrece el TARV en esta población. Estudios de cohortes de pacientes no tratados muestran que el riesgo de progresión de la enfermedad en este grupo es bajo, sin embargo existen algunas evidencias que favorecen el inicio precoz de TARV.

Los pacientes que inician TARV con recuento de CD4 >350 mm<sup>3</sup> alcanzan niveles superiores de los mismos, en relación con aquellos que comienzan con niveles <350 mm<sup>3</sup>.

Los niveles elevados de CV son predictores de progresión más rápida a SIDA. Los adultos añosos también se encuentran entre los grupos de mayor riesgo de progresión.

En pacientes con un recuento de linfocitos CD4 entre 350-500 mm<sup>3</sup>, el inicio de TARV puede considerarse en aquellos con CV elevada (>100.000 copias/ml), en quienes presentan un rápido descenso en el recuento de CD4 (>100 mm<sup>3</sup> por año), en quienes presenten comorbilidades que los exponen a mayor riesgo de desarrollar eventos no oportunistas, tales como enfermedad cardio-vascular, enfermedad renal o hepática, o neoplasias no marcadoras de SIDA.

En pacientes con criterios de tratamiento para hepatitis B, el inicio de TARV es independiente del recuento de CD4. En pacientes con hepatitis C, el inicio de TARV se debe analizar caso por caso (ver sección correspondiente).

- Pacientes asintomáticos con recuento de linfocitos CD4 >500 mm<sup>3</sup>: No existen evidencias que favorezcan el inicio de TARV en esta población. En este grupo de pacientes, los beneficios del tratamiento aún no han sido establecidos. En pacientes con criterios de tratamiento para hepatitis B, el inicio de TARV es independiente del recuento de CD4. En pacientes con hepatitis C, se debe analizar caso por caso.
- El inicio de TARV en el contexto de primoinfección es motivo de controversia (ver sección correspondiente).
- Se debe iniciar TARV preventivo en casos de exposición accidental ocupacional o no ocupacional, cuando el riesgo de adquisición de infección por HIV es significativo (ver sección correspondiente).
- Se debe iniciar TARV en mujeres embarazadas infectadas con HIV, de acuerdo con las recomendaciones específicas (ver sección correspondiente).

## ■ GÉNERO, RAZA, Y FORMA DE TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN

Algunos estudios han demostrado menores niveles de CV en mujeres en relación con los hombres, especialmente durante los primeros años de infección. Sin embargo, no existen evidencias claras que demuestren diferencias en la progresión de la enfermedad en mujeres en relación con los hombres. Asimismo, se ha estudiado el impacto de la raza, y la forma de adquisición de la infección por HIV. Ninguna de estas variables ha sido demostrada en forma consistente como determinante de progresión diferente de la enfermedad. Por esta razón, las recomendaciones de inicio de TARV no difieren según género, raza o vía de adquisición de la infección. Los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de progresión, por esta razón, la edad es una variable a considerar.

El inicio de TARV en el contexto de infección oportunista ha sido recientemente evaluado por el estudio ACTG A5164. Una población de pacientes *naïve* de TARV, que presentaban infecciones oportunistas, fue aleatorizada a iniciar TARV en forma precoz (<2 semanas) o tardía (>4 semanas). Los resultados del estudio favorecieron el inicio precoz del TARV en términos de nuevos eventos definidores de SIDA y muerte, e incremento más rápido en el recuento de linfocitos CD4. Los pacientes con tuberculosis fueron excluidos del estudio.

En los pacientes que presentan enfermedad oportunista se recomienda el inicio de TARV en forma precoz. Deben tenerse en cuenta los riesgos de IRIS, interacciones medicamentosas y superposiciones de toxicidades. El inicio de TARV en pacientes con tuberculosis activa requiere de un manejo específico (ver sección correspondiente).

## ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

### INDICACIONES DE TARV

Manifestaciones clínicas	Recuento de linfocitos CD4 mm <sup>3</sup>	CV	Indicaciones de TARV
Sintomático	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratar (AI)
Asintomático	< 200 mm <sup>3</sup>	Cualquier valor	Tratar (AI)
Asintomático	200-350 mm <sup>3</sup>	Cualquier valor	Tratar (AII)
Asintomático	350-500 mm <sup>3</sup>	> 100.000 cop/ml, descenso rápido del CD4 (>100 por año), > edad y comorbilidades*	Considerar (BII-III)
Asintomático	< 500 cél mm <sup>3</sup>	Cualquier valor*	Diferir (D II)

\*Adultos añosos, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, enfermedad hepática, neoplasias no marcadoras de SIDA. En pacientes con criterios de tratamiento para hepatitis B inicio de TARV independiente del recuento de CD4. En pacientes con hepatitis C, inicio de TARV analizar caso por caso.\* En pacientes con criterios de tratamiento para hepatitis B inicio de TARV independiente del recuento de CD4. En pacientes con hepatitis C, inicio de TARV analizar caso por caso.

### TARV Y ENFERMEDAD MARCADORA

En los pacientes que presentan enfermedad oportunista se recomienda el inicio de TARV en forma precoz. Deben tenerse en cuenta los riesgos de IRIS, interacciones medicamentosas y superposiciones de toxicidades. El inicio de TARV en pacientes con TBC activa requiere un manejo específico. (Ver sección correspondiente).

### INDICACIONES DE INICIO DE TRATAMIENTO

- Infección aguda
- Post-exposición ocupacional y no ocupacional
- Mujeres embarazadas

## Lecturas recomendadas

- Anastos K, Gange SJ, Lau B et al. Association of RACE and gender with HIV-1 RNA levels and immunological progression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;24:218-226.
- Baker JV, Peng G, Rapkin J et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008;22:841-848.
- Burgoyne RW, Tan DH. Prolongation and quality of life for HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): A balancing act. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:469-473.
- CASCADE Collaboration. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS* 2006;20:741-749.
- Egger M, May M, Chene G et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly antiretroviral therapy: A collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-129.
- García F, Lazzari E, Plana M et al. Long-term CD4+ T-Cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-Cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:702-713.
- González Montaner J et al. *J Infect Dis* 2008.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. DHHS. noviembre 3, 2008. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- Hammer SM, Eron JJ, Reiss P et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection. 2008 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2008;300:555-570.
- Hughes MD, Ribaldo HR. The search for data on when to start treatment. *J Infect Dis* 2008;197:1084-1086.
- Lau B, Gange SJ, Moore RD. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm<sup>3</sup>. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:179-187.
- Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007;44:441-446.
- Pallela FJ, Baker RK, Moorman AC et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27-34.
- Phillips A. CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004;18:51-58.
- Recomendaciones sobre tratamiento, SADI 2006.
- Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:82-88.
- Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J et al. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001;344:720-725.
- May M, Sterne JA, Sabin C et al., The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007;21:1185-1197.
- Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: The D:A:D Study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-1641.
- The SMART Study Group. CD4 + count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, Girard PM, Grund B, Law M, Losso MH, Palfreeman A, Wood R. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART Study. *J Infect Dis* 2008;197:1133-1144.
- The UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study Steering Committee. *AIDS* 2007;17:17-17-21.
- Webber MP, Schoenbaum EE, Gourevitch MN et al. A prospective study of HIV disease progression in female and male drug users. *AIDS* 1999;13:257-262.
- Yacisin K, Maida I, Rios MJ et al. Hepatitis C virus coinfection does not affect CD4 restoration in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:935-940.

## **Inicio de TARV con regímenes basados en INNTI**

*Teresita Puentes, Gabriel Levy Hara, Jorge Brugna*

En el momento actual, el TARV de alta eficacia constituye el tratamiento inicial de elección de la enfermedad por el HIV y su consecuencia, el SIDA. Con la mayoría de estas combinaciones, se consiguen (CV) de <50 copias/ml en el 50-60% de los casos a las 48 semanas.

*No hay datos publicados que establezcan la superioridad de un esquema sobre otro, para ser aplicado a todos los pacientes.*

La elección del inicio del TARV debe individualizarse en cada paciente sobre la base de sus potenciales ventajas e inconvenientes, teniendo en cuenta aspectos relacionados con:

1. Grado de inmunosupresión.
2. Nivel de CV.
3. Adherencia (complejidad de la posología, restricciones alimentarias).
4. Tipo y gravedad de efectos secundarios a corto, mediano y largo plazo.
5. Potenciales interacciones farmacológicas.
6. Preservación de futuras opciones terapéuticas (resistencias).
7. Comorbilidades (hepatitis, dislipidemias, diabetes, adicciones, etc.).
8. Edad fértil.
9. Posibilidad de resistencias iniciales.

***Es por ese motivo que cada paciente tendrá un esquema antirretroviral que sea el más adecuado para él.***

---

### **■ CONTROVERSIAS (ESTUDIOS REALIZADOS)**

Decidir el mejor esquema de inicio en un paciente determinado resultará de la evaluación de los puntos detallados anteriormente, pero si el paciente es apto para recibir cualquier droga, se deberá optar por el tratamiento de mayor eficacia

viroológica, inmunológica y que genere menor resistencia. Se detallarán a continuación los estudios más relevantes para tenerlos en consideración a la hora de la toma de decisiones.

### **ESTUDIOS CON EFAVIRENZ (EFV)**

EFV, combinado con zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) ha demostrado mayor eficacia virológica (a 48 y 144 semanas) que indinavir + AZT/3TC, **estudio DMP-006**, incluyendo pacientes con CV >100.000 copias/ml o severamente inmunodeprimidos (50-100 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>). En un subestudio de este ensayo clínico, realizado en un número pequeño de pacientes con CD4 entre 50 y 100 cél/mm<sup>3</sup>, se comprobó un incremento de la cifra absoluta de CD4 a las 48 semanas, similar al de las ramas de aquellos pacientes tratados con un inhibidor de la proteasa (IP) (A I).

Recientemente se ha realizado un estudio de cohortes, **EFAVIP-2 study**, en el que se compara la eficacia de una rama con IP frente a otra con EFV en pacientes sin terapia previa y con recuentos de CD4 <100 cél/mm<sup>3</sup>. No hubo diferencias entre los 2 grupos en relación con las respuestas clínica, virológica e inmunológica. Además, los regímenes que contienen EFV suprimen la CV en tejido linfático de forma similar a los regímenes con IP (A II).

El estudio **ACTG 384** demostró que la combinación de AZT/3TC/EFV resultó más eficaz que un régimen combinando AZT/3TC/nelfinavir (NFV) o que contenga didanosina (ddl)/estavudina (D4T)/NFV (A I).

El estudio **BMS A1424-034** demostró que atazanavir (ATV) (400 mg en una dosis diaria) + AZT/3TC fue tan eficaz como AZT/3TC/EFV en pacientes sin tratamiento previo (A I).

En el ensayo **FOCUS** se comparó una rama con EFV frente a saquinavir (SQV) potenciado (1.600 mg de SQV cápsulas de gelatina blandas y 100 mg de ritonavir [RTV] una vez al día) en 152 pacientes sin terapia previa. La rama de EFV fue más eficaz en la semana 48 (CV <50 copias/ml en el 71% frente al 51%) y presentó una menor toxicidad (A I).

En otro ensayo **CLASS** se comparó una rama con EFV frente a otra de amprenavir (APV) potenciado con RTV. La proporción de pacientes que alcanzaron CV <50 copias/ml fue del 94% en el primer grupo y del 73% en el segundo, por lo tanto, la rama de EFV logró mayor eficacia virológica (A I).

En un estudio de cohorte realizado en la **Swiss HIV Cohort** se demostró una mejor respuesta virológica (aunque no inmunológica) en los pacientes tratados con EFV (A II).

En el **CPCRA 058 FIRST Study** se aleatorizaron 1.397 pacientes *naive*, distribuyéndolos para recibir 2 INTI+ IP; 2 INTI + INNTI; 2 INTI + IP + INNTI.

Cualquiera de los dos primeros esquemas fueron similares a largo plazo desde el punto de vista virológico, inmunológico y de toxicidad (A I).

El **ACTG 5142** es un estudio abierto, prospectivo, multicéntrico, aleatorio de fase III, diseñado para comparar la eficacia antiviral, la respuesta inmunitaria, los efectos secundarios y las complicaciones metabólicas de tres regímenes: 2 NRTI + EFV; 2 NRTI + lopinavir (LPV)/RTV; 2 NRTI + EFV + LPV/r. El estudio, publicado el 15 de mayo de 2008 en *The New England Journal of Medicine*, asignó aleatoriamente a los tres grupos de 757 pacientes con una mediana de CD4 de 191 células/mm<sup>3</sup> y una mediana de CV de 4,8 log<sub>10</sub> copias/ml. Tras un seguimiento de 112 semanas, el tiempo transcurrido hasta el fracaso del control viral fue mayor en el grupo de EFV que en el de LPV/r ( $p = 0,006$ ). A la semana 96, la proporción de personas con menos de 50 copias/ml de CV en el grupo de EFV fue del 89%, en el de LPV/r del 77% y en el grupo sin NRTI del 83% ( $p = 0,003$  para la comparación entre el grupo de EFV y el de LPV/r). Estos resultados se obtuvieron por análisis de intención de tratar. No hubo diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta la interrupción del tratamiento a causa de los efectos secundarios ni en los patrones de resistencia entre los grupos de EFV y LPV/r. La eficacia antiviral del régimen sin NRTI fue parecida a la del régimen basado en EFV, pero con mayor probabilidad de asociarse a resistencia. Los pacientes que recibieron alguno de los regímenes que contenían LPV/r presentaron en la semana 96 mayor aumento de CD4 que aquellos que recibieron EFV más NRTI, pero no en la semana 48; se sugirió que los IP tienen un efecto antiapoptótico sobre los CD4, independiente del antiviral. Pero el **FIRST Study** demostró que no hay diferencias en el número de CD4, cuando se inicia la terapia con un IP o con un NRTI (A I).

## ESTUDIOS CON NVP

NVP ha demostrado un efecto virológico sostenido en pacientes sin TARV previo. Dos estudios compararon regímenes de TARV incluyendo NVP frente a regímenes con IP: IDV **ATLANTIC** y NFV **COMBINE**. Ninguno de estos dos ensayos tuvo suficiente poder estadístico como para establecer equivalencia entre ambas pautas. Ambos incluyeron un número relativamente escaso de pacientes con CV elevada, lo que impide conocer la eficacia de NVP frente a IP en pacientes con CV >100.000 copias/ml. No obstante, en el estudio **COMBINE** no se observaron diferencias entre NVP y NFV en un subgrupo pequeño de pacientes con CV >100.000 copias/ml.

Un trabajo que analizó los datos de diversos estudios con NVP en pacientes sin TARV previa demostró que 82 de 99 (83%) pacientes con CV >100.000 copias/ml alcanzaron CV indetectable a los 6 meses.

## ■ ESQUEMAS CON EFV FRENTE A REGÍMENES CON NVP

Los resultados de algunos estudios de cohortes sugieren que la eficacia virológica de EFV es superior a la de NVP, especialmente en pacientes con CV alta.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio 2NN, que es un ensayo clínico aleatorizado y abierto, que comparó la eficacia y la tolerancia de cuatro esquemas de TARV, incluyendo: EFV (600 mg/día), NVP (400 mg/día en una dosis), NVP (200 mg/cada 12 h) y EFV + NVP, combinados con D4T (D4T) + 3TC. Se incluyeron 1.216 pacientes sin TARV previa. La mediana de CD4 fue de 190 células/mm<sup>3</sup> y la CV basal fue de 4,7 log<sub>10</sub> copias/ml. No hubo diferencias significativas entre los grupos tratados con NVP, QD o BID. Los pacientes del grupo de NVP + EFV tuvieron una frecuencia significativamente más elevada de fracaso del tratamiento. Las diferencias tampoco fueron significativas entre los diferentes grupos en relación con la proporción de pacientes con CV <50 copias/ml ni con el incremento de la cifra de CD4 en la semana 48. El grupo de NVP + EFV tuvo una mayor frecuencia de efectos adversos, y el grupo de NVP en pauta QD tuvo de forma significativa una mayor frecuencia de toxicidad hepatobiliar. Como conclusión de este estudio, cabe afirmarse que, en cuanto a eficacia, no existen diferencias significativas entre las tres ramas que contienen un INNTI. La combinación de NVP + EFV tuvo una eficacia inferior al grupo tratado con EFV.

## ■ CONCLUSIONES

Se ha demostrado que un esquema con EFV es más eficaz que algunos regímenes que incluyen IP (Indinavir (IDV, NFV, SQV/r). Por otro lado, ATV no resultó inferior a EFV.

El estudio ACTG que compara EFV vs. LPV/r, mostró que EFV se asoció a una respuesta virológica superior. En palabras de la Dra. Riddler, su autora, "el estudio establece la **mayor efectividad de EFV más dos INTI frente a LPV/r más dos INTI, como tratamiento inicial de la infección por HIV**, si bien el margen de superioridad fue moderado".

En ningún ensayo clínico se ha demostrado que NVP sea más eficaz que un IP.

## ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

### INICIO CON INNTI

- Se ha demostrado que esquemas con EFV son más eficaces que algunos regímenes que incluyen IP (IDV, NFV, SQV/r)
- Estudio ACTG 5142: mayor eficacia virológica de EFV sobre LPV/r, mayor respuesta inmunológica de LPV/r sobre EFV
- ATV no resultó inferior a EFV
- NVP podría ser utilizada como esquema inicial en mujeres con menos de 250 CD4/mm<sup>3</sup> y hombres con menos de 400 CD4/mm<sup>3</sup>

### INICIO DE LA TERAPIA CON INNTI

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sencillos de administrar.</li><li>• Sin toxicidad a largo plazo.</li><li>• Farmacocinética segura.</li><li>• EFV potente con alta carga viral y bajos CD4.</li><li>• Permite diferir el inicio con IP.</li><li>• Pocas interacciones.</li><li>• Más económicos.</li><li>• No requieren cadena de frío.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• NVP puede ser menos efectiva con alta CV y CD4 bajo</li><li>• Baja barrera genética.</li><li>• Extensa resistencia cruzada.</li><li>• Efectos sobre el SNC, hepatotoxicidad y rash.</li><li>• NVP, precaución en mujeres con más de 250 CD4 y hombres con más de 400 CD4.</li><li>• Efavirenz, precaución en mujeres en edad fértil</li></ul>

## ■ Lecturas recomendadas

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus didanosine, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341:1865-1873.

Squires K. The Atlantic Study: A randomized, open-label trial comparing two protease inhibitor (pi)-sparing anti-retroviral strategies versus a standard pi-containing regimen, final 48 week data. XIII International AIDS Conference, Durban, Sudáfrica, 2000. Abstract LbPeB7046.

Nelson M, Staszewski S, Morales-Ramirez JO, Aguado CB, Palter DP, Milazzo F et al. Successful virologic suppression with efavirenz in HIV-infected patients with low baseline CD4 cell counts: Post hoc results from Study 006. 10<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Estocolmo, Suecia, 2000. Abstract 627.

Pulido F, Arribas JR, Miró JM, Costa A, Rubio R, Gonzalez J et al. Comparative study of efavirenz or protease inhibitor-based HAART in HIV-infected, antiretroviral naive patients with <100 cel/ \_L and opportunistic diseases (EFAVIP-2 study). XIV<sup>th</sup> Internacional AIDS Conference; Barcelona, 2002 (oral communication).

Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Comparison of initial combination antiretroviral therapy with a single protease inhibitor, ritonavir and saquinavir, or efavirenz. *AIDS* 2001;15:1679-1686.



- Arribas JR, Staszewski S, Nelson M, Barros Aguado C, Rubio Garcia R, Podzamczar D et al. 3-year durability of response with an efavirenz (EFV)-containing regimen: 144 week follow-up of study 006. 11<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Estambul, 2001.
- Dybul M, Chun TW, Ward DJ, Hertogs K, Larder B, Fox CH et al. Evaluation of lymph node virus burden in human immunodeficiency virus-infected patients receiving efavirenz-based protease inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000;181:1273-1279.
- Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349:2293-2303.
- Sabin CA, Fisher M, Churchill D, Pozniak A, Hay P, Easterbrook P et al. Long-term follow-up of antiretroviral-naïve HIV-positive patients treated with nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:462-465.
- Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell J, Pérez P et al. Final 12-month results from the combine study: A randomized, open, multicenter trial comparing combivir plus neftinavir or nevirapine in naïve patients. The 1<sup>st</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001. Abstract 7.
- Raffi F, Reliquet V, Podzamczar D, Pollard RB. Efficacy of nevirapine-based HAART in HIV-1-infected treatment-naïve persons with high and low baseline viral loads. *HIV Clin Trials* 2001;2:317-322.
- Montaner JSG, Saag MS, Barylski C, Siemon-Hryczk D. FOCUS Study: Saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen 48 week analysis in HIV-infected patients. 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002.
- Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodríguez AE, Shaefer MS. Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in combination with Efavirenz (NNRTI), Amprenavir/Ritonavir (PI) or Stavudine (NRTI): ESS40001(CLASS) preliminary 48 week results. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002 [Abstract TuOrB1189].
- Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:1011-1019.
- Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, Hirschel B, Telenti A, Furrer H et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2001;15:1793-1800.
- MacArthur RD, Novak RM, Peng G, Chen L et al. Xiang A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): A long-term randomised trial. *Lancet* 2006;368:2125-2135.
- Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15:1369-1377.
- Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio MA, Piersantelli N, Orani A, Piersantelli N et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naïve Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002;185:1062-1069.
- Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S, Lampe F, Phillips AN, Nelson MR et al. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naïve patients: A cohort study. *AIDS* 2002;16:53-61.
- van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: A randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253-1263.
- Hammer SM, Saag MS, Schechter M et al. Treatment for Adult HIV infection 2006. Recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006;296:827-843.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG et al., for the AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;358:2095-2106.
- Vlahakis SR, Bren GD, Algeciras-Schimnich A, Trushin SA, Schneppe DJ, Badley AD. Flying in the face of resistance: Antiviral-independent benefit of HIV protease inhibitors on T-cell survival. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:294-299



## Inicio de TARV con IP

*Gustavo Cañete, Isabel Cassetti*

Los tratamientos con IP comenzaron a utilizarse en la segunda mitad de la década del noventa y redujeron dramáticamente la morbimortalidad de pacientes con HIV/SIDA. Las guías actuales de TARV recomiendan como opciones de inicio 2 INTI asociados a un INNTI o a un IP preferentemente reforzado con RTV.

Los IP inicialmente fueron utilizados sin RTV, por lo que tenían limitaciones como baja biodisponibilidad, eficacia poco predecible, mayor cantidad de comprimidos y dosis por día, y mayor frecuencia de resistencia.

La coadministración de un IP con bajas dosis de RTV (refuerzo), tiene como fundamento aprovechar la inhibición del metabolismo del citocromo P450 3A4, y así provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas del otro IP generando mayor potencia, inclusive frente a virus con susceptibilidad disminuida. También permite aumentar el intervalo de dosis y disminuir la cantidad de comprimidos.

La utilización de IP reforzados con RTV ha mostrado ventajas, como su alta barrera genética y bajo riesgo de resistencia luego de falla virológica. También preserva futuros tratamientos con INNTI.

Las desventajas de los regímenes que incluyen IP, comparados con otros grupos de drogas, son la mayor incidencia de trastornos gastrointestinales y metabólicos (dislipidemia, redistribución de la grasa corporal, resistencia a la insulina), mayor cantidad de comprimidos, mayores interacciones frecuentes con otros fármacos y costo más elevado. Las guías OPS/OMS 2008 para países con recursos limitados reservan los IP para tratamientos de segunda línea.

Dentro de los IP, LPV/r ha sido el tratamiento de elección luego de los resultados de los estudios comparativos que mostraron mayor eficacia frente a NFV.

Sin embargo, en los últimos años otros IP reforzados han mostrado similar eficacia virológica con igual o mejor perfil de tolerancia.

Actualmente se recomiendan para inicio de tratamiento 4 IP: LPV/r, ATV/r, FPV/r y SQV/r.

ATV/r se administra 1 vez por día. LPV/r, FPV/r y SQV/r se administran cada 12 horas, sin embargo, también pueden utilizarse una vez al día en el inicio de tratamiento. Cada uno de ellos presentan características particulares, que deben ser evaluadas para la elección de uno sobre otro.

---

### ■ LPV/R

Es el único que tiene la ventaja de presentarse co-formulado con RTV. Existe amplia experiencia en su uso demostrando sostenida supresión virológica. En los últimos años ha modificado su presentación de la anterior de 6 capsulas a 4 comprimidos diarios, sin necesidad de conservación en frío. La mayoría de los estudios clínicos realizados con LPV/r se realizaron con la antigua presentación en cápsulas. La administración una vez por día se asocia a mayores síntomas gastrointestinales. LPV/r es el IP preferido para utilizar en el embarazo (cada 12 hs).

---

### ■ ATV/R

Es el único IP que tiene indicación de administrarse una vez por día, inclusive sin RTV. Con la nueva formulación de cápsulas de 300 mg, es el IP con menor cantidad de pastillas (2 por día, incluido RTV). También es el que tiene mejor perfil metabólico. El estudio CASTLE mostró, cuando se lo combinó con TDF/FTC, eficacia virológica similar a LPV/r. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran hiperbilirrubinemia indirecta, prolongación intervalo P-R y nefrolitiasis. Es administrado con comida y requiere absorción con acidez gástrica, de allí que debe evitarse su utilización simultánea con inhibidores H2 y de la bomba de protones.

En el estudio BMS-089, ATV con RTV ha mostrado mayor supresión virológica que ATV solo y menor aparición de resistencia. ATV/r mostró mayores efectos adversos: hiperbilirrubinemia, dislipidemia e intolerancia digestiva. ATV sin RTV es propuesto para pacientes *naïve* que requieran utilizar IP y con trastornos metabólicos previos.

---

### ■ FPV/R

Se administra preferentemente 1 comprimido de 700 mg 2 veces por día, acompañado con 100 mg de RTV. El estudio KLEAN mostró supresión virológica similar a las 48 semanas en comparación con LPV/r. También puede administrarse como alternativa de tratamiento en pacientes *naïve*, sin RTV, 2 comprimidos cada 12 horas, y una vez por día 2 comprimidos de 700 mg más 100 ó 200 mg de RTV. Sus efectos adversos más frecuentes son trastornos gastrointestinales y, con menor frecuencia, rash.

## ■ SQV/R

Alternativa de tratamiento de inicio pacientes *naïve* con IP.

Fue el primer IP disponible desde 1995. Siempre se debe administrar con RTV. Su nueva presentación de 500 mg permite administrar 2 comprimidos más 100 mg RTV cada 12 horas (6 pastillas diarias en total).

En las recomendaciones europeas, se menciona como opción de tratamiento SQV/r 2.000/100 ó 1.500/100 mg una vez por día. El estudio GEMINI mostró eficacia virológica similar a LPV/r a las 48 semanas. Probablemente, tenga un rol importante en prevención de la transmisión vertical.

**TABLA 1.** Tratamientos preferidos

IP	Dosis	Frecuencia
ATV/r	1 comp. 300 mg + 100 mg RTV	Una vez por día
FPV/r	1 comp. 700 mg + 100 mg RTV	Cada 12 h
LPV/r	2 comp. 200 mg/50 mg RTV	Cada 12 h
SQV/r	2 comp. 500 mg + 100 RTV	Cada 12 h

**TABLA 2.** Tratamientos alternativos

ATV	2 comp 200 mg	Una vez por día
FPV	2 comp 700 mg	Cada 12 h
FPV/r	2 comp 700 mg + 200 ó 100 mg RTV	Una vez al día
LPV/r	4 comp 200/50 mg RTV	Una vez al día
SQV/r	4 comp 500 mg + 100 mg RTV	Una vez al día

## ■ NUCLEÓSIDOS ANÁLOGOS

En el inicio de TARV con INTI, los nucleósidos análogos son hoy considerados la “columna vertebral” de todos los esquemas antirretrovirales. Diversos estudios demuestran la eficacia y seguridad de tres combinaciones: AZT+3TC, ABC+3TC, TDF+3TC / TDF+FTC. La combinación de AZT+3TC es la que a través de los años ha acumulado más experiencia, y es la de menor costo en la Argentina. Sin embargo, sus limitaciones son la anemia y la lipoatrofia. En los casos en los que no se pueda usar AZT, la combinación recomendada es ABC+3TC, aunque con precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular hasta que mayor información esté disponible, ya que se ha observado un aumento del riesgo de eventos cardiovas-

culares en pacientes que habían rotado recientemente a ABC o ddl. Esta combinación presenta la ventaja de prevenir la anemia y la lipoatrofia, pero su limitación son las reacciones de hipersensibilidad. Finalmente, la combinación de TDF con 3TC o TDF con FTC está especialmente indicada en coinfección con hepatitis B, en hepatitis C cuando se inicia tratamiento con PEG-IFN/RBV, y en situaciones de toxicidad al AZT y ABC. Estas combinaciones presentan la ventaja de menor toxicidad mitocondrial, deben indicarse con precaución en pacientes con enfermedad renal y, en nuestro país, el uso de la combinación de TDF con FTC se limita por el costo.

La Tabla 3 muestra algunos de los estudios clínicos que sustentan la elección de los IP en el inicio.

**TABLA 3.**

Estudio - IP	NITR	<50 copias a 48 semanas	Comentarios
KLEAN: FPV 700/100 mg RTV c/12 h vs. LPV/r c/12 h	ABC/3TC	FPV/r 66% LPV/r 65%	Efectos adversos gastrointestinales y cambios en lípidos similares
GEMINI: SQV/r 1.000/100 mg c/12 h vs. LPV/r c/12 h	TDF/FTC	SQV/r 65% LPV/r 54%	Menor elevación de triglicéridos con SQV/r (sin significación estadística)
CASTLE: ATV/r 300/100 mg c/24 h vs. LPV/r c/12 h	TDF/FTC	ATV/r 78% LPV/r 76%	Menor frecuencia de trastornos gastrointestinales y medicación por dislipidemia con ATV/r
ARTEMIS: DRV/r 800/100 mg c/24 h vs. LPV/r c/24 y c/12 h	TDF/FTC	DRV/r 84% LPV/r 78%	Menor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales y mayor eficacia virológica con DRV/r
ALERT: FPV/r 1.400/100mg c/24 h vs. ATV/r 300/100 mg c/24 h	TDF/FTC	FPV/r 75% ATV/r 83%	Efectos adversos similares en ambas ramas
SOLO: FPV/r 1.400/200 una vez por día vs. NFV 1.250 mg c/12 h	ABC/3TC	FPV/r 56% NFV 54%	Menor emergencia de resistencia en el grupo FPV/r

No se recomienda para tratamiento de inicio la utilización de los siguientes IP:

- NFV/r: Menor eficacia en estudios clínicos.
- IDV. Mayor toxicidad. Solo utilizar si no existen otras alternativas.
- SQV sin RTV.
- RTV solo.
- TPV.
- DRV: En el estudio Artemis resultó similar a LPV/r, pero con dosis diferente de la disponible. Las guías IAS (Internacional Aids Society) lo recomiendan para pacientes *naive*. Por el momento, hasta disponer de mayores datos, este consenso lo recomienda sólo para utilizar en pacientes experimentados.

## PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

### INICIO DE LA TARV CON IP

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta virológica sostenida</li> <li>• Mayor barrera genética</li> <li>• Baja prevalencia de resistencia primaria</li> <li>• Baja incidencia de mutaciones primarias de resistencia luego del fallo</li> <li>• Preserva utilización de INNTI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolerancia gastrointestinal</li> <li>• Mayor cantidad de comprimidos</li> <li>• Mayor trastornos metabólicos ( TG, CT, alteración grasa corporal, resistencia a la insulina)</li> <li>• Mayor incidencia de interacciones (CYP450)</li> <li>• Costo</li> </ul>

### PREFERIDOS

ATV	1 Comp. 300 mg cada 24 hs + RTV 100 mg	A III
FPV	1 Comp. 700 mg cada 12 hs + RTV 100 mg	A II
LPV	2 comp. LPV/RTV cada 12 hs (200mg/50 mg)	A II
SQV	2 comp. 500 mg cada 12 hs + RTV 100 mg	A II

### ALTERNATIVAS

ATV	2 Comp. 200 mg cada 24 hs	B II
FPV	2 Comp. 700 mg cada 12 hs	B II
FPV	2 comp. 700 mg cada 24 hs + RTV 200 mg o 100 mg	B II
LPV	4 comp. LPV/RTV 200/50 mg	B II
SQV	3-4 comp. 500 mg + RTV 100 mg	B II

### NUCLÉOSIDOS ANÁLOGOS

Inicio con INTI	Inicio con INTI - Alternativas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Columna vertebral" de todos los esquemas antirretrovirales de inicio de tratamiento</li> <li>• Estudios que demuestran eficacia y seguridad de las 3 combinaciones (AZT+3TC, ABC+3TC, TDF+FTC)</li> <li>• AZT+3TC es la que tiene más limitaciones: anemia, lipoatrofia</li> <li>• AZT+3TC es la combinación de menor costo en la Argentina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AZT+3TC: más experiencia a través de los años. Limitaciones: anemia y lipoatrofia. Ventaja: Menor costo</li> <li>• ABC+3TC: en casos que no se pueda usar AZT. Limitación: reacción de hipersensibilidad. Ventaja: prevenir anemia y lipoatrofia</li> <li>• Tenofovir+3TC/FTC: indicado en coinfección con hepatitis B. En situaciones de toxicidad al AZT y ABC. Limitación: costo. Precaución en pacientes con enfermedad renal. Ventaja: menor toxicidad mitocondrial</li> </ul>

## Lecturas recomendadas

- Bartlett John. When To Use the First PI-based Regimen. *Clinical Care Options* 2006.
- Christin Henrich. *Current Issues in Antiretroviral Therapy*; 2008.
- Clumeck N, Lunzen JV, Chhilde P, et al. ARTEMIS: Efficacy and safety of lopinavir(BID) vs (QD) and Darunavir (QD) in antiretroviral naïve patients. 11<sup>th</sup> European AIDS Conference; 2007, Madrid.
- EACS. European Aids Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV adults in Europe. December 2007.
- Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368(9534):476-482.
- Frank Ian. The choice of protease inhibitor for the initial PI-based regimen. *Clinical Care Options* 2006.
- Gathe JC, Ives P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004;18(11):1529-1537.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents January 29, 2008. <http://AIDSinfo.nih.gov>.
- Katheen E. Squires MD. A decade of HAART. Past, present and future of protease inhibitors. *Clinical Care Options* 2006.
- Malan DR, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir with and without ritonavir, as part of once daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquired Immune Defic Syndr* 2008;47(2):161-167.
- Primer Consenso de Terapia Antirretroviral. SADI, noviembre 2006.
- Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral. SADI; 2008.
- Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe. En la ruta del acceso universal. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. OPS/OMS; 2008.
- Walmsey S, Ruxrungtham K, Slim J, et al. Saquinavir/r(SQV/r) BID versus Lopinavir/r (LPV/r) plus emtricitabine/tenofovir (TDF/FTC) Qd as initial therapy in HIV-1 infected patients: The GEMINI study. 11<sup>th</sup> European AIDS Conference; 2007, Madrid.
- Walmsey S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *New Engl J Med* 2002;346(26):2039-2046.



## Manejo de la infección aguda

Omar Sued, Marcelo Losso, Eduardo Chioconi

Se entiende por infección aguda, primaria o primoinfección por el HIV al período comprendido entre el establecimiento de la infección productiva y el desarrollo de una respuesta humoral al HIV, definida por convención por la presencia de un Western Blot positivo. Este período se caracteriza por un pico de CV muy elevado y con una disminución, en general transitoria, de los linfocitos CD4.

Durante este período pueden aparecer síntomas relacionados con la seroconversión, lo que se denomina síndrome retroviral agudo o de primoinfección. Las manifestaciones clínicas habituales de esta etapa se enumeran en la Tabla 1. Entre 2 a 4 semanas de la exposición, más del 75% de los infectados tiene síntomas (siendo graves en un 10% y con alguna manifestación en el 90% restante). Dada la baja especificidad de los hallazgos clínicos, este cuadro suele pasar desapercibido, pero no puede dejar de enfatizarse la importancia del diagnóstico en esta etapa, y considerarlo en todo paciente con síndrome febril y posible exposición al HIV en las 2 a 4 semanas previas. Las pruebas de detección por enzimoimmunoanálisis (ELISA) de tercera generación suelen ser positivas a las 3 a 4 semanas de la exposición, mientras que las de cuarta generación, que incorporan la detección de Antígeno p24 (Ag p24), lo hacen aproximadamente una semana antes. La mayoría de las pruebas de *Western Blot* demoran 6 semanas (26-35 días) en ser positivas.

### ■ INFECCIÓN RECIENTE

Se denomina infección reciente al período comprendido entre la infección aguda por HIV y los 180 días de la exposición, seguida por la llamada infección crónica. Durante esta fase disminuye paulatinamente la CV, hasta situarse en un punto de equilibrio (“*set-point*”). La detección de pacientes en este estadio tiene importancia epidemiológica para calcular la incidencia de infecciones nuevas en una población, y constituye una buena oportunidad para pesquisar resistencia en pacientes que aún no han recibido tratamiento.

**TABLA 1.** Signos y síntomas de infección aguda

Fiebre	96%
Linfadenopatías	74%
Faringitis	70%
Rash	40-70%
(Eritema maculopapular en cara, tronco y a veces extremidades, incluyendo palmas y plantas). Mialgias o artralgias	54%
Diarrea	32%
Cefalea	32%
Náuseas y vómitos	27%
Hepatoesplenomegalia	14%
Pérdida de peso	13%
Úlceras en boca (aftas) y/o genitales	12%
Síntomas neurológicos	12%
• Meningoencefalitis o meningitis aséptica	
• Neuropatía periférica o radicular	
• Parálisis facial	
• Síndrome de Guillain-Barré	
• Neuritis braquial	
• Alteraciones cognitivas o psicosis	

*Una minoría de pacientes puede presentar infecciones oportunistas durante la infección aguda por HIV.*

## RESISTENCIA PRIMARIA

Las pruebas de resistencia son más redituables cuanto más cerca esté su realización de la fecha de infección. Aunque las cepas con mutaciones persisten en el organismo, en los pacientes sin tratamiento su detección depende de que permanezcan como cepas mayoritarias, sin ser sobrepasadas por las cepas de virus salvaje que presentan una capacidad replicativa normal.

La vigilancia de la resistencia en los pacientes con infección aguda o reciente permite definir mejor los cambios temporales asociados con la utilización de antirretrovirales en la comunidad. En nuestro país, la tasa reportada de resistencia primaria en pacientes con infección crónica por HIV es del 4,2%, y en los pacientes con infección reciente se sitúa entre el 7,7% y el 10%.

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Para el diagnóstico de infección aguda por HIV se requiere la evidencia directa del virus y un patrón inicial de Western Blot negativo o indeterminado, que se confirme posteriormente con un patrón positivo.

## DETECCIÓN DIRECTA DEL VIRUS

**Detección del RNA viral:** Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos en plasma (RT, PCR, NASBA, bDNA), habitualmente denominadas pruebas de CV, pueden ser positivas precozmente, entre 7 a 11 días de establecida la infección. Debe utilizarse un umbral mayor de 10.000 copias/ml, ya que utilizando valores inferiores se han descrito entre 2-5% de resultados falso positivos.

**Detección del Ag p24 por ELISA:** El Ag p24 es una alternativa menos costosa, altamente específica, pero con sensibilidad del 50% al 88%. Menos del 1% de los pacientes puede tener falso positivos con esta prueba.

El diagnóstico de infección reciente se establece mediante la presencia de una prueba de Western Blot positiva en un paciente que presentaba una prueba de HIV negativa documentada dentro de los 6 meses previos.

**TABLA 2.** Métodos diagnósticos HIV

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Detección desde (días)	Comentarios
CV	100%	97%	7	Considerar valores >10.000 c/ml
Ag p24	50-88%	100%	14	Incluido en EUSA de 4ª generación
ELISA	100%	99%	21-28	Los de 4ª generación se vuelven positivos en 14-21 días

*Las pruebas de Western Blot se vuelven positivas aproximadamente a las 6 semanas. De acuerdo con el criterio de los CDC, se requiere la presencia de las bandas gp160/gp120, más al menos una de las bandas gp41 o p24.*

## TRATAMIENTO

Aunque varios estudios observacionales han demostrado beneficios a corto plazo en términos de control virológico, recuperación inmunológica y preservación de las respuestas inmunes frente al HIV, a la fecha no se ha podido demostrar un beneficio clínico a largo plazo de esta estrategia, y la indicación de tratamiento sigue siendo controversial.

La presencia de infecciones oportunistas, síntomas neurológicos y un síndrome retroviral agudo de larga duración (fiebre de más de 3 semanas) se ha asociado a una progresión a SIDA más acelerada y ha sido propuesta como criterio para iniciar tratamiento por algunos autores.

Tampoco se conoce la duración apropiada del tratamiento. Evidencias recientes sugieren que debería ser por tiempo indeterminado, dado el fracaso de las estrategias de suspensión del tratamiento en infección primaria y la imposibilidad de

erradicar la infección. Toda indicación de tratamiento deberá considerar los riesgos y beneficios potenciales, y ser discutida con el paciente.

Las **ventajas** potenciales de iniciar TARV serían:

- Disminución del riesgo de transmisión de la infección.
- Disminución de la severidad de los síntomas.
- Supresión temprana y efectiva de la replicación viral inicial con el consiguiente impacto sobre la diseminación y la agresión inicial al sistema inmunológico.
- Disminución potencial del punto de equilibrio o “*set-point*” en algunos individuos, que podría traducirse en retraso hasta la progresión de la enfermedad.
- Preservación de la respuesta inmune específica frente al HIV.

Los **riesgos** potenciales son:

- Eventual alteración de la calidad de vida.
- Desarrollo de toxicidad, efectos adversos e intolerancia en el mediano y largo plazo.
- Limitación de opciones futuras de tratamiento por el potencial desarrollo de resistencia.

---

## RECOMENDACIONES

- Sospechar síndrome retroviral agudo en todos los pacientes sintomáticos con serología previa para el HIV negativa o desconocida, y que presentan un antecedente de exposición sexual (genital u orogenital) sin protección en el último mes (B II).
- En caso de sospecha de síndrome retroviral agudo, utilizar pruebas de detección directa del virus (HIV, RNA o Ag p24) para confirmar el diagnóstico (B II).
- Solicitar siempre pruebas serológicas para confirmar la positivización del Western Blot durante el seguimiento (A I).
- Recomendar la realización de pruebas de resistencia (genotipificación) en los pacientes con diagnóstico de infección aguda, en particular si se decide iniciar TARV. Si la prueba no puede realizarse, se recomienda almacenar una muestra en forma conveniente para realizarla cuando sea posible (A I).
- Ofrecer TARV a los pacientes con infecciones oportunistas activas, síntomas neurológicos y síntomas de duración prolongada (fiebre o astenia mayor de 3 semanas) (A III).
- Si se decide iniciar tratamiento, en lo posible realizarlo dentro del marco de estudios clínicos controlados. Se recomienda referir a los pacientes a centros que realicen investigación clínica (C III).

- Proporcionar al paciente información referida a la infección por HIV, soporte psicológico y consejos de cómo reducir el riesgo de transmisión a terceras personas (A I).
- Proporcionar al paciente la posibilidad de evaluar y estudiar serológicamente a sus contactos sexuales recientes, a fin de cortar la cadena de transmisión (A I).

## ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

### MANEJO DE LA INFECCIÓN AGUDA

- *Sospechar síndrome retroviral agudo en todos los pacientes sintomáticos con serología previa para el HIV negativa o desconocida y que presentan un antecedente de exposición sexual (genital u oro-genital) sin protección en el último mes (B II).*
- *En caso de sospecha utilizar pruebas de detección directa del virus (HIV-RNA o Ag p24) para confirmar el diagnóstico (B II).*
- *Solicitar siempre pruebas serológicas para confirmar la positividad del Western Blot durante el seguimiento (A I).*
- *Recomendar la realización de pruebas de resistencia (genotipificación) en los pacientes con diagnóstico de infección aguda o **almacenar la muestra**, en particular si se decide iniciar TARV (A II).*
- *Ofrecer TARV a los pacientes con IO activas, síntomas neurológicos y síntomas **graves de duración prolongada** (febrícula o astenia >3 semanas (A III).*
- *Si se decide iniciar tratamiento, en lo posible realizarlo dentro del marco de estudios clínicos controlados. Se recomienda referir a los pacientes a centros que realicen investigación clínica (C III).*
- *Proporcionar al paciente información referida a la infección por HIV, soporte psicológico y consejos de cómo reducir el riesgo de transmisión a terceras personas (A I).*
- *Proporcionar al paciente la posibilidad de evaluar y estudiar serológicamente a sus contactos sexuales recientes a fin de cortar la cadena de transmisión (A I).*

## Lecturas recomendadas

- Centlivre M, Sala M, Wain-Hobson S, Berkhout B. In HIV-1 pathogenesis the die is cast during primary infection. *AIDS* 2007;21:1-11.
- Daar ES, Little S, Pit J et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001;134:25-29.
- Dilermia DA, Lourtau L, Gomez AM et al. Drug-resistance surveillance among newly HIV-1 diagnosed individuals in Buenos Aires, Argentina. *AIDS* 2007;21:1355-1360.
- Fidler S, Fox J, Porter K, Weber J. Primary HIV infection: To treat or not to treat? *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:4-10.
- Hecht FM, Busch MP, Rawal B et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identifications of primary HIV infection. *AIDS* 2002;16:1119-1129.
- Hecht FM, Wang L, Collier A et al. A Multicenter Observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Infect Dis* 2006;194:725-733.
- Hicks CB, Gay C, Ferrari G. Acute HIV infection: The impact of anti-retroviral treatment on cellular immune responses. *Clin Exp Immunol* 2007;149:211-216.
- Miró J, Sued O, Plana M et al. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:643-659.
- Petroni A, Deluchi G, Lopardo G et al. HIV resistance surveillance on recently infected drug-naive patients from Argentina. XVII AIDS Conference, México 2008. Abstract TUPE0073.
- Pilcher CD, Eron JJ Jr, Galvin S, Cohen MS. Acute HIV revisited: New opportunities for treatment and prevention. *J Clin Invest* 2004;113:937-945.
- Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med* 2005;352:1873-1883.
- Pincus JM, Crosby SS, Losina E et al. Acute human immunodeficiency virus infection in patients presenting to an urban urgent care center. *Clin Infect Dis* 2003;37:1699-1704.
- Smith DE, Walter BD, Cooper DA, Rosemberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS* 2004;18:709-718.
- Streeck H, Jensen H, Alter G et al. Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2006;194:734-739.
- Sudarshi D, Pao D, Murphy G et al. Missed opportunities for diagnosing primary HIV infection. *Sex Transm Infect* 2008;84:14-16.
- Sued O, Laufer N, Amante L et al. Registro Argentino de Seroconversión HIV. Baseline characteristic in HIV primary infections in Argentina: Multicentric study. XVII AIDS Conference, México 2008. Abstract THPE0085.
- Sued O, Miró JM, Alquezar A et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: Clinical, virological and immunological characteristics of 75 patients (1997-2003). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:238-244.

## **Inicio de TARV en situaciones especiales (I) Coinfección con hepatitis B o C, o con tuberculosis**

*Liliana Calanni, Héctor Pérez, Claudia Vujacich*

### **■ COINFECCIÓN HCV/HIV - HBV/HIV**

La coinfección con el HIV acelera la progresión tanto del virus de la hepatitis C (HCV) como también de la hepatitis B (HBV). El manejo se complica por la interacción de las drogas, la toxicidad y la propia evolución de cada enfermedad.

En la coinfección HCV/HIV se observa mayor progresión de fibrosis y cirrosis, como así también mayor incidencia de hepatocarcinoma. La enfermedad hepática avanzada asociada al HCV es, en la actualidad, una de las principales causas de mortalidad en pacientes con HIV.

El beneficio potencial de erradicar la infección por HCV, más el retardo en la progresión de la fibrosis han mejorado la tolerancia a las drogas antirretrovirales. El uso de interferón pegilado (PEG-IFN) más rivotarina (RBV) ha demostrado su efectividad en coinfectados HCV/HIV, pero la presencia de efectos colaterales como mielosupresión, anemia hemolítica, antagonismo en la fosforilación de los análogos nucleósidos, como la acumulación de metabolitos, ha sido referida con AZT, D4T y ddl.

Dado que la erradicación del HCV es posible, todo coinfectado HCV/HIV debería ser evaluado para un potencial tratamiento del HCV, especialmente aquellos pacientes que no reúnan criterios de TARV, o que hallándose bajo TARV tienen una buena supresión viral del HIV y estabilidad inmunológica. La mayor experiencia publicada proviene de pacientes con CD4 >200 células/mm<sup>3</sup>.

Cuando se inicia tratamiento con PEG-IFN/RBV, debe evitarse el uso de AZT, D4T y, especialmente, ddl, utilizando en su reemplazo asociaciones tales como tenofovir (TDF)/3TC, TDF/emtricitabina (FTC) con LPV/r-ATV/r-FPV/r-SQV/r. EFV debe utilizarse con precaución bajo tratamiento con PEG-IFN.

Respecto a abacavir (ABC), recientemente han surgido publicaciones con datos provenientes de estudios de investigación en pacientes coinfectados HCV/HIV que

señalan que este antirretroviral (ARV) tendría un impacto negativo en la respuesta virológica temprana y respuesta virológica sostenida de los pacientes tratados con PEG-IFN/RBV. Dado que el ABC y la RBV son análogos de guanosina, surge la hipótesis de que la coadministración de ambas drogas pudiera resultar en competición por la fosforilación. Este hallazgo no fue observado por otros autores.

Varios autores opinan que este efecto negativo del ABC podría no observarse con dosis más elevadas de RBV.

Con respecto del tratamiento del HCV, se remarca la importancia de utilizar dosis de RBV adecuadas al peso y al genotipo, pues esto impacta en la eficacia del tratamiento.

Trabajos recientes correlacionan el uso de NVP con mayor tasa de progresión de fibrosis en coinfectados HCV/HIV, por lo que sería una droga a evitar en esta población de pacientes.

En HBV, el tratamiento se concentrará en la supresión, más que en la erradicación viral. Los beneficios en la mejoría clínica, el retardo en la progresión a cirrosis como a hepatocarcinoma pueden extrapolarse desde el tratamiento en los mono-infectados. El uso de 3TC como única droga para el HBV dentro del TARV no es aconsejable, ya que la resistencia a la monoterapia en coinfectados es cercana al 90% a los cuatro años.

Dado que la infección por HIV acelera la progresión de la enfermedad hepática en el paciente coinfectado con HBV, en general se recomienda el tratamiento en todo coinfectado HBV/HIV con infección HBV activa con criterio de tratamiento, aunque la mejor estrategia no ha sido aún definida.

El tratamiento de la coinfección HBV/HIV es un tema en permanente evolución. Pese a que algunos expertos todavía sugieren cuáles serían las drogas a utilizar en pacientes que requieren terapia para HBV, pero no tratamiento del HIV, este concepto está en revisión y hay consenso creciente en paneles de expertos acerca del inicio de tratamiento conjunto del HBV/HIV con TDF/3TC o TDF/FTC como parte del TARV, dada la alta eficacia virológica de esta asociación, que incluye dos drogas activas contra ambos virus.

El tratamiento para pacientes coinfectados HBV/HIV que requieren TARV es menos controvertido. La mayoría de los expertos recomienda el uso de un esquema que incluya dos drogas activas contra HBV, como la asociación de TDF más 3TC o FTC. En pacientes con tratamiento previo con 3TC, la adición de TDF es adecuada.

No hay consenso en relación al manejo de pacientes coinfectados con cepas HBV resistentes al 3TC; sin embargo, muchos expertos recomiendan en este contexto el uso de TDF combinado con FTC o 3TC, pese a la resistencia del HBV a estos

agentes. En tanto, otros recomiendan el uso de dos agentes activos contra el HBV resistente al 3TC, tales como TDF y entecavir.

Consideramos de importancia el manejo interdisciplinario del paciente coinfectado con HCV o HBV y HIV, así como el adecuado monitoreo virológico de ambas infecciones y decisiones de tratamiento individualizadas.

---

## ■ TUBERCULOSIS

Actualmente, la infección por HIV es el principal factor de riesgo para desarrollar tuberculosis (TBC), siendo este 5 a 10 veces mayor en pacientes HIV (+) que en la población general.

La TBC puede ocurrir independientemente del nivel de CD4, se asocia con aumentos de la CV, una más rápida progresión de la infección por HIV y con riesgo de muerte por TBC 4 veces mayor en pacientes HIV (+).

El TARV en pacientes con TBC tiene un impacto significativo en la sobrevida y en la tasa de recurrencia de TBC.

Dada la eficacia de los tratamientos antituberculosos que incluyen rifampicina, y las dificultades de acceso a rifabutina en nuestro medio, el tratamiento antituberculoso de estos pacientes debe incluir rifampicina, siempre que sea posible. Las interacciones farmacocinéticas debidas a la inducción del sistema microsomal, la complejidad en la adherencia a ambos tratamientos, el riesgo de desarrollar reconstitución inmunológica sintomática y la incidencia de hepatotoxicidad de los regímenes antituberculosos condicionan dos aspectos del TARV, que son motivo de controversia:

- La elección del esquema ARV.
- El momento más adecuado para iniciar el TARV en relación con el tratamiento antituberculoso.

---

## ■ ELECCIÓN DEL ESQUEMA ARV

Se recomienda el uso de 2 INTI más EFV, dado que los estudios de interacciones muestran que EFV ofrece el mejor perfil de niveles plasmáticos bajo la inducción de la rifampicina. Puede considerarse el uso de una dosis de 800 mg/día de EFV en pacientes con un peso mayor a 60 kg, dado que algunos estudios sugieren que esa dosis ofrece mayor estabilidad en los niveles plasmáticos. Recientemente se ha reportado mayor experiencia con dosis estándar de 600 mg, en especial en pacientes menores de 60 kg. Por lo anteriormente expuesto, la

dosis de EFV de 800 mg no sería una indicación universal en el contexto de la coinfección HIV/TBC.

Las alternativas de segunda línea a este esquema serían:

- Uso de regímenes que incluyan NVP: Sus niveles plasmáticos bajo la inducción son erráticos y debe considerarse el potencial riesgo de hepatotoxicidad. Algunos autores consideran utilizar dosis de 600 mg de NVP en pacientes mayores de 60 kg. Estudios recientes señalan que el inicio de ambos tratamientos simultáneamente, con el uso de NVP, podría producir menor respuesta virológica y fallo precoz.
- Un estudio en un pequeño número de voluntarios mostraría que el T20 no presentaría interacciones farmacológicas con la rifampicina.
- Existe escasa experiencia con LPV/r 400/400 mg 2 veces al día y SQV/r, que requerirían monitoreo estrecho por hepatotoxicidad y podrían ser alternativas en situaciones excepcionales en pacientes sin posibilidad de uso de INNTI.
- En situaciones especiales, se podrá contemplar la indicación de un esquema tuberculostático que incluya rifampicina por un período más corto que el habitual, no inferior a dos meses, continuando con otro esquema que no incluya rifampicina, con el objetivo de poder utilizar otros antirretrovirales en el TARV. Estos tratamientos alternativos sin rifampicina serán evaluados individualmente, considerados sólo en situaciones excepcionales, y su duración será más prolongada que la de aquellos tratamientos en los que la rifampicina forma parte del esquema durante todo el período de duración del mismo.
- El uso de regímenes con 3 INTI (AZT-3TC-ABC) puede contemplarse en situaciones especiales, asumiendo que la chance de lograr un objetivo terapéutico adecuado para el HIV es menor.

---

## ■ MOMENTO DE INICIO

Existe controversia acerca de cuál es el momento más adecuado para iniciar el TARV, entre el inicio casi simultáneo o diferido en 4 a 8 semanas luego de comenzado el tratamiento antituberculoso. Hay estudios aleatorizados en marcha que responderán esta pregunta. La mayoría de los expertos considera que el TARV debe diferirse hasta completar la inducción del tratamiento antituberculoso (8 semanas). Puede considerarse el inicio más precoz en pacientes con inmunodeficiencia avanzada con alto riesgo de progresión clínica, aunque no hay evidencias que apoyen una u otra indicación.

Si ambas infecciones se diagnostican simultáneamente, se iniciará en forma inmediata tratamiento para la TBC. Si el paciente tiene recuentos de CD4 <100 cél/mm<sup>3</sup>, no se retrasará demasiado el inicio de TARV, sugiriendo algunos autores comenzar con el mismo a las dos semanas de iniciar el tratamiento antituberculoso, una vez lograda la tolerancia inicial al mismo.

Las recomendaciones de los CDC y la *American Thoracic Society* son:

- Continuar con TARV cuando estaba previamente indicado.
- Evitar iniciar TARV simultáneamente y priorizar el tratamiento para TBC, e instaurar TARV a las 4 a 8 semanas. Posible excepción: enfermedad avanzada con CD4 <50 cél/mm<sup>3</sup>.

Las recomendaciones de la OMS establecen:

- CD4 <200 cél/mm<sup>3</sup>: Comenzar con TARV a las 2-8 semanas del tratamiento para TBC, con un esquema basado en EFV + 2 INTI. Alternativas como tercera droga ABC o NVP.
- CD4 200-300 cél/mm<sup>3</sup>: Considerar TARV. Si inicia luego de establecer el tratamiento de TBC, hacerlo con EFV (o NVP si se continuará sin rifampicina).
- CD4 >350 cél/mm<sup>3</sup>: Diferir TARV.
- Las reacciones de reconstitución inmune se manejarán con antiinflamatorios, incluyendo corticoides.

## ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

### INICIO DE TARV EN HCV

- Indicar TDF/3TC – TDF/FTC- ABC\*/3TC
- Con LPV/r – ATV/r – FOS/r – SQV/r
- Evitar: ddl, D4T, ZDV
- Precaución: NVP, EFV

\* ABC: menor respuesta viral sostenida al PEG-IFN-RBV

### INICIO DE TARV EN HBV

- En pacientes con TARV que incluya 3TC, adicionar TDF
- En pacientes naïve 3TC/TDF o TDF/FTC

Con EFV o LPV/r – ATV/r – FOS/r

Considerar inicio precoz con al menos dos drogas con actividad dual HBV-HIV

### **INICIO DE TARV EN HBV/HCV**

- Determinar HBV DNA – HCV RNA
- Tratar la infección dominante
- HCV: Idem
- CD4 <350: TDF/3TC o TDF/FTC IDEM

---

#### **OPORTUNIDAD: INICIO DE TARV EN PERSONAS CON TBC.**

- **Inicio simultáneo recién a las 4 a 8 semanas de terapia para TBC y TARV.**
- **Beneficios potenciales:** Proporciona mejoría inmunológica y reduce la morbilidad/mortalidad temprana relacionada con TBC.
- **Riesgos potenciales:** Interacción de drogas, mayor posibilidad de toxicidad, problemas de adherencia, síndrome de reconstitución inmune.
  - El pronóstico de TBC asociada a HIV mejora con TARV de alta eficiencia, pero no está establecido cual es el momento óptimo del inicio.
  - La rifampicina es un componente clave para el tratamiento de la TBC.

---

#### **RECOMENDACIONES**

##### **CDC y ATS:**

- Continuar con TARV cuando estaba previamente indicado
- Evitar inicio simultáneo de tratamientos. Priorizar tratamiento para TBC. Iniciar TARV a las 4 - 8 semanas. Posible excepción: CD4 <50 cel/mm<sup>3</sup>

##### **OMS:**

- CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup>: Iniciar TARV 2- 8 semanas después del inicio de tratamiento para TBC
- CD4: 200 - 350 cel/mm<sup>3</sup> considerar TARV
- CD4 >350 cel/mm<sup>3</sup> diferir TARV

---

#### **TARV EN PERSONAS CON TERAPIA PARA TBC**

##### **Elección:**

- Rifampicina +EFV 800/600 mg + 2 INTI

##### **Alternativas:**

- NVP: niveles erráticos, 400 vs 600 mg, fallo en inicio simultáneo, hepatotoxicidad
- T20: escasa experiencia
- Lopinavir/rit o SQV/rit: poca experiencia, monitoreo.
- En situaciones excepcionales: uso más corto de rifampicina. ZVD/3TC/ABC: menor eficacia.



## Lecturas recomendadas

- Alberti A, Clumeck N, Collins S et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-624.
- American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR* 2003;52(RR11):1-77.
- Bani-Sadr F, Denoel L, Morand P et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: Does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:123-125.
- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V et al. Liver fibrosis progression human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;50:1054-1058.
- Benhamou Y. Treatment algorithm for chronic hepatitis B in HIV infected patients. *J Hepatol* 2006;44:S90-S94.
- Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K et al. Outcomes of nevirapine and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antituberculous therapy. *JAMA*;300(5):530-539.
- Carraat F, Barni Sadr F, Pol S et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2839-2848.
- Chung R. Hepatitis C and B viruses: The new opportunists in HIV infection. *Topics in HIV Medicine* 2006; Vol. 14 issue 2 June-July.
- Consenso Argentino Hepatitis C. Coordinadores Fassio E, Schroeder T. Buenos Aires, Argentina. 27, 28 y 29 de septiembre 2007.
- Eramova I, Matic S, Munz M. Management of hepatitis C and HIV coinfection: Clinical protocol for the WHO European region. World Health Organization web site, 2007. En <http://www.euro.who.int/Document/E90840.pdf>.
- Gonzalez-Garcia J, Berenguer J, Condes E et al. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 1076.
- Gonzalez-Garcia JJ, Berenguer J, Condes E et al. The use of TDF+3TC/FTC is associated with an improved response to pegylated interferon + ribavirin in HIV/HCV co-infected patients receiving HAART: the Gesida 50/06 Study. *CROI* 2008. Abstract 1076.
- Hammer SM, Saag MS, Schechter M et al. Treatment for Adult HIV Infection: 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2006;296:827-843.
- J Acquir Immune Defic Syndr*, May 1 2007; vol 45
- Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection *NEJM* 2007;356:1445-1454.
- Mira J, López-Cortés L, Barreiro P et al. Efficacy of pegylated interferon + ribavirin treatment in HIV/HCV co-infected patients receiving receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(6): 1365-1373. *CROI* 2008. Abstract 1074.
- Mira J, López-Cortés L, Barreiro P et al. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 1074.
- Pol S, Soriano V. Management of chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008;47:94-101.
- Recomendaciones. Profilaxis y tratamiento de las infecciones oportunistas y otras infecciones relevantes en pacientes HIV. Actualización 2006. SADI.
- Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008;48:353-367.
- The antiretroviral therapy in low-income countries collaboration of the international epidemiological databases to evaluate AIDS (IeDEA) and The ART Cohort Collaboration. Tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy in low-income and high-income countries. *Clin Infect Dis* 2007;45:1518-1521.
- Thomas DL, O' Loughin Gross T, King E. Postgraduate Institute of Medicine. *Advances in HCV coinfection. Clinical Care Opinions. HIV*. 2008.
- Torrani FJ, Rodríguez Torres M, Rockstroh JK et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-450.
- Update guidelines for the use of rifamycines for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Centers for Diseases Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/nchstp/tb/TB\\_HIV\\_Drugs](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/TB_HIV_Drugs). Feb 21, 2006.





# Inicio de TARV en situaciones especiales II

# VI

Liliana Puga, Patricia Patterson y Víctor Bittar

## ■ A. SÍNDROME METABÓLICO (SM) Y RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV) EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR HIV/SIDA

Los pacientes HIV reactivos presentan factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Además, se observa frecuentemente lipodistrofia y alteraciones cardiovasculares, se encuentren o no bajo TARV, en una proporción similar. La hipótesis actual del SM sería por insulinoresistencia (dislipidemia aterogénica con moderado aumento de TG y aumento del colesterol total con disminución del colesterol HDL). Se asocia con hipertensión (HTA), obesidad central e hiperuricemia. Si bien hay numerosas clasificaciones, la que más se tiene en cuenta es la del *Adult Treatment Pannell III*. La misma tiene en cuenta: a) el perímetro de la cintura (hombres >102 cm; mujeres >88 cm), colesterol HDL (hombres >40 mg/dl; mujeres >50 mg/dl), HTA (>130/85 mm Hg), glucemia (>110 mg/dl). La presencia de 3 o más criterios establece el diagnóstico.

### CONSIDERACIONES RELACIONADAS CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA INFECCIÓN POR HIV Y TARV

- Afectan la función del endotelio.
- Se relacionan con hiperlipemia.
- Los pacientes con infección por HIV tienen una alta prevalencia de otros factores de riesgo para ECV, como tabaquismo, diabetes mellitus y SM, que contribuyen más para el RCV que los relacionados directamente al HIV.

La progresión de la arterioesclerosis es similar entre pacientes HIV positivos y negativos, una vez controlados otros factores de riesgo.

En la actualidad, existe evidencia de que el SM incrementa el riesgo de morbimortalidad cardiovascular.

La mayoría de los estudios realizados a la fecha señalan una prevalencia del SM entre el 17%-45,5%, y se ha observado más en los que recibían IP.

Un análisis respecto del tema en la población del D:A:D (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*) demostró un aumento de la incidencia de infarto de miocardio y eventos cardiovasculares en los pacientes HIV positivos que estaban recibiendo TARV de alta eficacia.

Los factores relacionados con la infección por HIV y su tratamiento eran menos significativos en aumentar el riesgo, que los factores tradicionales como hiperlipidemia, tabaquismo, la edad o el género.

Con el TARV aumentan los recuentos de CD4, disminuye la incidencia de las infecciones oportunistas y se observa un incremento de las enfermedades no relacionadas con el SIDA, contribuyendo las ECV con el 11%.

### **EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD METABÓLICA EN PACIENTES HIV POSITIVOS**

En el momento del diagnóstico de HIV/SIDA, antes de iniciar TARV, y por lo menos anualmente o de acuerdo con el caso, se debe investigar:

- a. Antecedentes personales y familiares (historia familiar de HTA, diabetes y arteriosclerosis [accidente cerebrovascular -ACV-, enfermedad cardiovascular ECV, enfermedad vascular periférica EVP).
- b. Si está recibiendo medicación para dislipidemia, diabetes o medicación con riesgo para desarrollar estas patologías.
- c. Si toma alcohol, si fuma y si hace ejercicio.
- d. Solicitar colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y glucemia basal.
- e. Evaluar el índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal, circunferencia a nivel de caderas, relación entre ambas y evaluar si el paciente presenta características de lipodistrofia.
- f. Controlar la tensión arterial.
- g. Evaluar presencia de riesgo de ECV y solicitar electrocardiograma.
- h. Evaluar presencia de insuficiencia renal, antes de iniciar TARV, a las 4 semanas, 6 meses y si continúa normal, cada año (ver sección de enfermedad renal e HIV).

### **MANEJO DE PACIENTES HIV REACTIVOS CON RIESGO CARDIOVASCULAR**

Perfil lipídico basal, a los 3 y 6 meses y al año de iniciar o de modificar el TARV. Luego realizar seguimiento cada año o más frecuentemente, si los valores basales están elevados o se instala riesgo cardiovascular.

Evaluar inicialmente la presencia de FRCV y luego periódicamente. La modificación de los FRCV es considerada un aspecto importante en la evolución de los pacientes HIV positivos en la actualidad.

**Modificación de la dieta:** La modificación de la ingesta calórica, con mayor consumo de ácidos grasos omega-3 con un alto ingreso de la relación poliinsaturados/saturados y un mayor ingreso de fibras y cereales, está asociada con una menor incidencia de infarto agudo de miocardio. Una dieta con un ingreso total de grasas menor o igual al 30% de las calorías totales (saturadas <10% del total y fibras >25 g/día) es aconsejable, según estudios. Los pacientes con un IMC >30 kg/m<sup>2</sup> deben ser motivados a perder peso sin sentir hambre, que puede ser perjudicial. IMC normal: 18,5-24,9; sobrepeso: 25-29,5; obesidad: >30 kg/m<sup>2</sup>.

**Práctica de ejercicios:** Realizar actividad física (caminatas de 120 minutos/semanales, que se pueden realizar en 3 veces por semana de 40 minutos cada vez). Es aconsejable la práctica de ciclismo, caminar sobre una cinta, trote, natación, subir escaleras o efectuar también un entrenamiento más intensivo, tres veces a la semana, durante 1 hora y 15 minutos, para mejorar la circunferencia abdominal, la HTA, la HbA1C en individuos HIV positivos con SM. La actividad, cuando es diaria, debe ser de moderada intensidad y se aconsejan las actividades aeróbicas. Algunos consideran este efecto temporario y más modesto que la modificación del ingreso calórico. *Aconsejar dejar de fumar* es fundamental. Esto tiene más impacto que una dieta pobre en lípidos, reduce el RCV a la mitad a los 5 años y se empiezan a ver sus efectos en los primeros 2 años.

## CONDUCTA TERAPÉUTICA EN PACIENTES HIV REACTIVOS CON RIESGO CARDIOVASCULAR

### **Sin TARV previo**

- Indicar TARV de menor incidencia de hiperlipidemia (MIH). Se aconseja no utilizar D4T ni IP dentro de lo posible; si es necesario indicar ATV.
- Indicar hipolipemiantes.

### **Con TARV previo**

- Indicar hipolipemiantes.
- Switch o cambio a antirretrovirales (ARVs) de MIH.
  - Si está con IP rotar a INNTI.
  - Rotar a ATV/r (el ATV presenta MIH que ATV/r; se observó disminución de los TG en un 46% y mejoría en el colesterol total en 18%). No obstante, se recomienda el IP realizado con RTV.
  - Si está con D4T o AZT rotar a TDF. (Se observó mejoría en el nivel de TG.)

Calzas y cols. demostraron recientemente, en un pequeño estudio, que el uso de estatinas o fibratos comparado con el cambio a ARVs con MIH es posiblemente más ventajoso y menos peligroso. No obstante, hay que esperar más estudios para sacar conclusiones definitivas (algunos estudios actuales refieren que las estatinas tienen menor impacto en los pacientes HIV positivos que en los HIV negativos).

**FIGURA 1.** Impacto metabólico individual de los fármacos antirretrovirales y familia de fármacos<sup>1</sup>

		Impacto Metabólico de los fármacos →		
		Menor		Mayor
Impacto Metabólico del Fármaco ↓	Menor	INNTI	INTI	IP
		NVP	3TC/FTC ABC TDF	APV
		EFV	AZT	ATV/r SQV/r
			ddl	LPV/R fAPV/r DRV/r
			d4T	IDV/r TPV/r
	Mayor			RTV (dosis plenas)

<sup>1</sup> Los datos sobre el uso de los inhibidores de fusión (enfuvirsde), inhibidores de la integrasa (integrovir) e inhibidores de CCR5 (maravirc) son limitados y sugieren que ??? poco impacto metabólico, a pesar de que la experiencia es limitada para algunos de ellos.

Fuente: European Aids Clinical Society (EACS), versión 3 de junio 2008.

## USO DE HIPOLIPEMIANTES

**Incremento de colesterol total, colesterol LDL y TG entre 200-500 mg/dl**, utilizar pravastatina (20-80 mg/día), atorvastatina (10-80 mg/día) o fluvastatina (20-80 mg/día). Útiles cuando hay aumento de LDL Co. Sin embargo, pueden no lograr modificaciones. Evaluar siempre aparición de efectos adversos. Rosuvastatina (4-40 mg/día) debe administrarse con cuidado por el momento, aunque se describen efectos promisorios.

Lovastatina y simvastatina están contraindicadas.

**TG >500 mg/dl**, utilizar gemfibrozil (900 mg/día o 600 mg cada 12 h) o fenofibrato (67-267/día). Se los considera de elección.

**En pacientes de difícil manejo de los lípidos** (incremento de colesterol y TG, que no responden a estatinas o fibratos) están indicadas ambas estrategias. Se observa una mayor toxicidad que cuando se los usa por separado.

Ezetimibe (10 mg/día) tiene datos limitados (Al momento de la edición de esta guía no se conocían los datos del ACTG 5209). Se le adiciona un efecto anti-LDL a las estatinas. Se lo considera una droga atractiva por no interferir con la CP450. Disminuye 20% el colesterol LDL. Puede ser utilizada en forma conjunta con otras drogas. El aceite de pescado tiene efecto importante cuando se la combina con fibratos. Derivados del ácido nicotínico como alciplomox (1-1,5 g/día) pueden ser utilizados.

**TABLA 1.** Agentes ARVs: Efectos sobre lípidos y glucosa

Clase de droga y ARVs	Lípidos	Glucosa
<b>PIs</b>		
RTV (dosis completa)	> colesterol total/TG	> resistencia a la insulina
LPV/r	> colesterol total/TG	> resistencia a la insulina
Indinavir (IDV)	> colesterol total/TG	> resistencia a la insulina
NFV	> colesterol LDL/TG; < colesterol HDL	Efecto no significativo
FPV	> colesterol total/TG; > colesterol HDL	Efecto no significativo
Tipranavir (TPV)	> colesterol total/TG	¿?
SQV, ATV	Efecto no significativo	Efecto no significativo
<b>INTI</b>		
AZT	Leve > colesterol total/TG	Efecto no significativo
D4T	> colesterol total/TG	> resistencia a la insulina
TDF, ABC, 3TC, FTC	Efecto no significativo	Efecto no significativo
<b>INNTI</b>		
EFV	Leve > colesterol total; Rel. colesterol HDL/LDL; > colesterol HDL	Efecto no significativo
NVP	> colesterol HDL	Efecto no significativo

### CONSIDERACIONES DE LOS ARVS CON RELACIÓN A LOS LÍPIDOS

El aumento del riesgo cardiovascular no es una indicación para iniciar TARV.

El riesgo cardiovascular es mayor con los IP que con los INTI.

La hiperlipidemia es variable con los diferentes ARV (47-75%).

IP: Todos, salvo el ATV (se puede observar un aumento <1,7-2,3 veces), aumentan el colesterol total, el colesterol LDL, TG y disminuyen el colesterol HDL. Los mayores incrementos de los TG lo producen el TPV/r, LPV/r y RTV > NFV y APV > IDV y SQV > IDV. (El uso de DRV/r produciría menos incremento).

INNTI: El mayor aumento de los TG lo produce el EFV.

NVP: Aumenta los TG < que el EFV y ambos incrementan el colesterol HDL.

INTI: Se consideran de alta incidencia de hiperlipidemia (AIH) D4T y AZT, por elevar los TG.

D4T > que TDF. Asimismo D4T incrementa el colesterol LDL y el colesterol total.

D4T > AZT y TDF.

## CARACTERÍSTICAS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA/DIABETES MELLITUS

Producida por todos los IP (< con ATV). La incidencia es del 3-5% en diferentes series. Factores de riesgo: Hiperglucemia oculta o basal, antecedentes de diabetes.

Monitoreo/prevención: Evitar dentro de lo posible IP. Control basal, repetir a los 3 y 6 meses de iniciar el TARV.

**Manejo:** Considerar cambiar a TARV basado en INNTI. Uso de hipoglucemiantes del tipo de metformina, glitazonas, sulfonilureas e insulina.

## CARACTERÍSTICAS DE LA DISTRIBUCIÓN ANORMAL DE LAS GRASAS

Producida por los IP y D4T.

Comienzo gradual y variable; habitualmente meses después de iniciar el TARV. Sin embargo, puede ser de comienzo más rápido.

No hay en la actualidad herramienta de prevención. Indicar TARV con menor MIH, realizar cambio a ARV con menor MIH. Se puede enlentecer o eliminar la progresión, pero hasta la actualidad no es posible revertirlo.

## PREVENCIÓN DE LA EC

Como documento práctico se incluyen a continuación diferentes tablas de las guías publicadas por la *European AIDS Clinical Society*. Utiliza la ecuación de Framingham, que se puede calcular para cada paciente ingresando a <http://www.cphiv.dk/tools.aspx>.

**TABLA 2.** Estimación del riesgo de enfermedad cardíaca isquémica (ECI) los próximos 10 años

Riesgo ECI <10%	Riesgo ECI 10-20%	Riesgo ECI >20%, ECV previa, diabetes tipo I con microalbuminuria
Recomendar cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicios, dejar de fumar), reducción de la grasa visceral, de la resistencia a la insulina y tratamiento de la hipertensión arterial		
colesterol LDL <190 mg/dl	colesterol LDL <155 mg/dl	colesterol LDL <115 mg/dl
Considerar modificación de TARV si el colesterol LDL se mantiene por sobre el valor de corte, sin comprometer la supresión viral		Considerar seriamente la modificación de TARV si el colesterol LDL se mantiene por sobre el valor de corte, sin comprometer la supresión viral

## B. ENFERMEDAD RENAL Y HIV

Debemos tener en cuenta que todos los pacientes con diagnóstico de infección por HIV deberán ser evaluados inicialmente en busca de enfermedad renal (el 30% de todos los pacientes HIV presentan este problema, estén o no con TARV; la mayoría de las guías incluyen esta recomendación), cuyo espectro va desde una

proteinuria asintomática hasta la nefropatía asociada al HIV (Ref.: Rivero RA. *TARV en situaciones especiales*. 2º edición 2006, capítulo 6, pág. 128).

La toxicidad por fármacos y las causas prerrenales secundarias a deshidratación son motivos frecuentes de insuficiencia renal aguda.

En los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios I-II, con diabetes y enfermedad renal y microalbuminuria, macroalbuminuria o proteinuria franca, es posible detener el avance de la afección con un tratamiento adecuado.

La detección sistemática de los pacientes con proteinuria y albuminuria es útil para identificar pacientes que tienen riesgo aumentado de presentar enfermedad vascular aterosclerótica.

### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La *National Kidney Foundation* de los EE.UU. la define como el daño renal que persiste durante más de 3 meses. Su gravedad se cuantifica según el deterioro de la función renal. Los trastornos de la función renal pueden no ser detectados mediante la creatinemia en pacientes que tienen poca masa muscular. En estos casos, es conveniente la medición de proteinuria y albúmina.

Estos índices no están validados en individuos infectados por HIV. Por lo tanto, no existe una ecuación constante en estos pacientes. Las ecuaciones actuales más utilizadas son de la de Cockcroft-Gault (<http://www.nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>):

$$\frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} [x 0,85 \text{ en mujeres}]}{72 \times \text{creatininemia (mg/dl)}} = \text{ClCr (ml/min)}$$

Los pacientes que presentan enfermedad renal crónica en estadios III a V tienen mayor riesgo de presentar enfermedad renal terminal y muerte. Por lo tanto, deberían ser controlados en forma estricta en busca de la etiología de la enfermedad y para determinar su gravedad.

En los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios I-II, con diabetes y enfermedad renal y microalbuminuria, macroalbuminuria o proteinuria franca, es posible detener el avance de la afección con un tratamiento adecuado.

**TABLA 3.** Estadios de la enfermedad crónica

Estadio	Descripción	TFG (ml/min por 1,73m <sup>2</sup> )
I	Daño renal con TFG normal o aumentada	≥90
II	Daño renal con descenso leve de la TFG	60-89
III	Daño renal con descenso moderado de la TFG	30-59
IV	Descenso acentuado de la TFG	15-29
V	Insuficiencia renal	>15 (diálisis)

La detección sistemática de los pacientes con proteinuria y albuminuria es útil para identificar a pacientes que tienen riesgo aumentado de presentar enfermedad vascular aterosclerótica.

## EPIDEMIOLOGÍA

Espectro de enfermedades renales relacionadas con el HIV:

- Hasta un 60% de las biopsias renales efectuadas en los pacientes con enfermedad renal crónica muestran alteraciones histológicas designadas como nefropatía asociada al HIV (HIV-AN [*HIV-associated nephropathy*]), una forma de glomerulosclerosis focal con daño intersticial y síndrome nefrótico.
- Otras alteraciones observadas son: La nefropatía membranosa secundaria a coinfección por el virus de la HBV, HCV o sífilis; glomerulonefritis membrano-proliferativa asociada con el HCV y crioglobulinemia mixta; nefropatía diabética o hipertensiva y glomerulonefritis por inmunocomplejos. La biopsia renal es la única forma de hacer el diagnóstico diferencial de los pacientes con HIV-AN.

## FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Raza negra, recuento de linfocitos CD4  $<200$  cél/mm<sup>3</sup> y antecedentes familiares de enfermedad renal, diabetes, HTA, presencia de proteinuria con o sin elevación simultánea de la creatinemia.

Varios trabajos demostraron estabilidad de la función renal en los pacientes tratados con TARV, aun en estadios avanzados, en comparación con aquellos que no lo recibieron.

## Evaluación

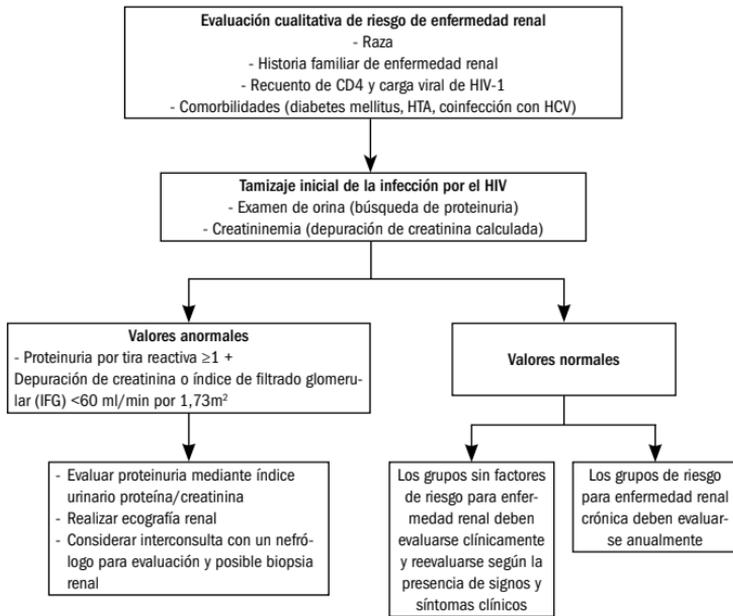
1. Todo paciente HIV positivo debe ser evaluado para detectar compromiso renal mediante análisis de orina y cálculo de la función renal (C III).
2. Todo paciente con riesgo elevado de presentar proteinuria debe ser evaluado anualmente para detectar proteinuria y enfermedad renal (B II). La función renal debe calcularse en forma anual para valorar los cambios en el tiempo (B II).
3. A todo paciente con proteinuria de grado  $\geq 1$  positiva mediante tiras reactivas o FG  $<60$  ml/min por 1,73m<sup>2</sup> se le deben realizar exámenes adicionales: proteinuria cuantitativa, ecografía renal y en lo posible pedir interconsulta con el nefrólogo, quien decidirá si es necesaria o no la biopsia renal.

Con respecto a la acción del TDF, ver el trabajo de Joel E. Gallart y cols., The 3-year renal safety of a TDF *disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-con-*

*taining regimen in antiretroviral-naive patients. AIDS 2008;[22]:2155-2163).* Se demostró que pacientes tratados con TDF que fueron evaluados a las 144 semanas, en dos estudios aleatorizados, de ensayos controlados, tuvieron pequeñas diferencias en la FG, pero que no fueron clínicamente relevantes en lo que respecta a la enfermedad renal o a eventos adversos. Son necesarios nuevos estudios sobre el impacto del TDF en el riñón y son objetivos importantes para futuros ensayos clínicos.

No obstante, es importante recordar que el uso de TDF puede causar proteinuria, que en muchas ocasiones se revierte con la suspensión del mismo; se deben tener en cuenta los grados de toxicidad (ver sección correspondiente al manejo de la toxicidad por drogas).

**ALGORITMO 1.** Sugerido para el tamizaje de pacientes HIV con enfermedad renal



## TRATAMIENTO

1. En pacientes HIV positivos con enfermedad renal se debe controlar la TA, y sus valores no deben superar los 135/85 mm Hg (B III). Los sujetos con proteinuria deben medicarse inicialmente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (B II). En el caso de utilizarse bloqueantes cálcicos, deberán controlarse y ajustarse las dosis, ya que los IP aumentan la concentración de bloqueantes cálcicos, no así la situación inversa.
2. No se debe posponer la diálisis ni la colocación de la fístula arteriovenosa (se prefiere fístula nativa [A II]) por la sola presencia de infección por el HIV (A II).
3. Se debe considerar el trasplante renal en los pacientes con enfermedad renal terminal (C III).
4. Los pacientes con HIV-AN deben ser tratados con TARV en el momento del diagnóstico (B II). No se debe posponer su uso simplemente por la gravedad del deterioro de la función renal del paciente.
5. Se debe considerar el agregado de IECA, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II y prednisona en los pacientes con HIV-AN que no responden adecuadamente a la Terapia antirretroviral de gran actividad.

## MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Restricción de sal. La restricción de proteínas no tiene sustento bibliográfico y debe realizarse sólo en caso de que se cuente con una supervisión dietética estricta. La infección por HIV por sí misma es causa evidente de HIV-AN y podría contribuir a otras enfermedades renales. Por lo tanto, el TARV es una opción lógica para tratar estas afecciones. Diferentes investigaciones apoyan el beneficio del TARV en los pacientes con aumento de la creatinemia.

## DOSIS DE ARVS Y TOXICIDAD RENAL

1. **Se debe reducir de manera apropiada la dosis de los ARVs que tienen eliminación predominantemente renal (ver Tablas).**
2. No deben indicarse INTI a los pacientes con función renal disminuida por la posibilidad de la aparición de acidosis láctica (D III).
3. Los niveles de proteinuria, glucosuria y la función renal deben controlarse al menos cada 6 meses en los siguientes pacientes:
  - a. En tratamiento con TDF que tienen TFG  $<90$  ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup>.
  - b. En tratamiento con otros fármacos que tienen eliminación renal (por ejemplo, adefovir, aciclovir, ganciclovir o cidofovir).

- c. Con hipertensión o diabetes.
- d. En tratamiento con esquemas con IP potenciados con RTV.

Los médicos tratantes deben tener en cuenta el ajuste de dosis de los ARVs en pacientes con enfermedad renal crónica. Es necesario ajustar la dosis de los INTI nucleosídicos y nucleótidos, ya que son excretados fundamentalmente por el riñón. La ddl y la D4T se ajustan de acuerdo con el peso corporal, no obstante, ambas drogas pueden ocasionar casos aislados de nefropatía tubular.

El ABC no necesita ajuste de dosis en los pacientes con enfermedad renal crónica, porque presenta baja excreción urinaria y elevada unión a las proteínas, y su metabolismo es predominantemente hepático.

Los INNTI, los IP y los inhibidores de la fusión, con excepción de la NVP y el IDV, en principio, no necesitarían ajustes de dosis en los pacientes con enfermedad renal crónica.

El TDF y el adefovir se eliminan principalmente por vía renal, sin metabolizarse. La toxicidad renal se debe a su acumulación en los túbulos proximales. La dosis de adefovir utilizada en los pacientes HIV positivos puede causar el síndrome de Fanconi (insuficiencia renal, hipopotasemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, albuminuria/proteinuria, hiperaminoaciduria, glucosuria y calciuria). Los pacientes con infección por el HBV utilizan dosis menores.

**TABLA 4.** Recomendaciones de la dosis de inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de los nucleosídicos y nucleótidos en pacientes con insuficiencia renal

ARVs	Dosis diaria en función renal conservada	Dosis en insuficiencia renal		
		NRAD		
<b>ABC</b>	300mg/12h			
<b>ddl</b>	>60 kg: 400 mg c/24 h <60 kg: 250 mg c/24 h	<b>CiCr (ml/min)</b>	<b>Dosis</b>	
			<b>&gt;60 kg</b>	<b>&lt;60 kg</b>
		30-59	200 mg/24 h	125 mg/24 h
		10-29	125-150 mg/24 h	100 mg/24 h
		<10	100-125 mg/24 h	75 mg/24 hb
		Pacientes en HD: igual que en CiCr <10; no requiere suplemento, pero se recomienda administrar postdiálisis.		
<b>FTC</b>	200 mg/24 h	<b>CiCr (ml/min)</b>	<b>Dosis</b>	
		30-49	200 mg/48 h	
		15-29	200 mg/72 h	
		<15	200 mg/96 h	
		Pacientes en: 200 mg/96 h después de la diálisis		

Continuación tabla 4...

<b>3TC</b>	300 mg/24 h o 150 mg/12 h	<b>CICr (ml/min)</b>	<b>Dosis</b>	
		30-49	150 mg/24 h	
		15-29	150 mg 1ª dosis, continuar 100 mg/24 h	
		5-14	150 mg 1ª dosis, continuar 50 mg/24 h	
		<5	50 mg 1ª dosis, continuar 25 mg/24 h	
Pacientes en HD: 200 mg/96 h después de la diálisis				
<b>D4T</b>	>60 kg: 40 mg c/12 h <60 kg: 30 mg c/12 h	<b>CICr (ml/min)</b>	<b>Dosis</b>	
			<b>&gt;60 kg</b>	<b>&lt;60 kg</b>
		26-50	20 mg/12 h	15 mg/12 h
		10-25	20 mg/12 h	15 mg/12 h
CICr <10 y HD: Igual dosis que en CICr 10-25, postdiálisis el día de HD				
<b>TDF</b>	300 mg/24 h	<b>CICr (ml/min)</b>	<b>Dosis</b>	
		30-49	300 mg/48 h	
		10-29	300 mg/72-96 h (dos veces por semana)	
		<10	300 mg/7 días (postdiálisis)	
<b>TDF + FTC</b>	300 mg + 200 mg (1 comprimido)/24 h	<b>CICr (ml/min)</b>	<b>Dosis</b>	
		30-49	1 comprimido/48 h	
		<30	NO RECOMENDADO	
<b>Zalci- tabina</b>	0,75 mg/8 h	<b>CICr (ml/min)</b>	<b>Dosis</b>	
		10-40	0,75 mg/12 h	
		<10	0,75 mg/24 h	
		No hay datos en HD		
<b>AZT</b>	300 mg/12 h	CICr<10 o HD: 100 mg/8 h		

NRAD: no requiere ajuste de dosis; CICr: aclaramiento de creatinina. HD: hemodiálisis. Cálculo del aclaramiento de creatinina: varones =  $(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica}$ . Mujeres =  $(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso (kg)} \times 0,85 / 72 \times \text{creatinina sérica}$ . No hay datos suficientes para hacer recomendaciones en diálisis peritoneal. Modificada de Ratner y cols.

a No se recomienda la utilización de formulaciones de fármacos en combinación (AZT + 3TC; ABC + AZT + 3TC; ABC + 3TC) si CICr <50 ml/min o TDF + FTC si CICr <30 ml/min.

b No usar cápsulas gastroresistentes en <60 kg y CICr <10 ml/min.

Fuente: Rivero RA. TARV en situaciones especiales. 2ª edición, 2006.

**TABLA 5.** Recomendaciones de dosis de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, IP e inhibidores de la fusión en pacientes con insuficiencia renal

ARVs	Dosis diaria en función renal conservada	Dosis en insuficiencia renal
EFV	600 mg/24h	NRAD
NVP	200 mg/12h	NRAD
APV (APV)	1.200 mg/12 h	NRAD, pero se recomienda no administrar en solución oral, porque contiene polietilenglicol, que puede acumularse en pacientes con insuficiencia renal
ATV	400 mg/24 h	NRAD
FPV	1.400 mg/12 h	NRAD
IDV	800 mg/8 h	NRAD
LPV/r	400-100 mg/12 h	NRAD
NFV	1.250 mg/12 h	NRAD
RTV	600 mg/12h	NRAD
SQV	1.200 ó 600 mg/8 h	NRAD
Enfuvirtide	90 mg/12 h	NRAD

NRAD: no requiere ajuste de dosis; ClCr: aclaramiento de creatinina. HD: hemodiálisis.

Cálculo del aclaramiento de creatinina: varones =  $(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica}$ .

Mujeres =  $(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso (kg)} \times 0,85 / 72 \times \text{creatinina sérica}$ . No hay datos suficientes para hacer recomendaciones en diálisis peritoneal. Modificada de Ratner y cols.

Fuente: Rivero, RA. TARV en situaciones especiales. 2ª edición, 2006.

## C. INICIO DEL TARV EN PACIENTES HIV CON ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA

Las alteraciones neuropsiquiátricas pueden producirse por la acción directa del propio virus, por las infecciones oportunistas o por neoplasias asociadas. Las complicaciones neurológicas de los síndromes de inmunodeficiencia a menudo pueden confundirse con un síndrome psiquiátrico primario. Considerar también las condiciones psiquiátricas del paciente, previas a la infección por HIV, que suponen un inconveniente al momento de adecuar el TARV.

El TARV con agentes que penetran en el sistema nervioso central (SNC) retarda y, a veces, revierte la progresión de la demencia. Deben extremarse las medidas para el cumplimiento del TARV: la ayuda familiar o del entorno del paciente es indispensable y la instauración del tratamiento directamente observado es muy útil.

Conocer las manifestaciones clínicas del HIV en el SNC es esencial para mejorar el diagnóstico psiquiátrico de un paciente infectado por HIV. Debido al neurotropismo

viral, las alteraciones mentales orgánicas que se asocian con la infección por el HIV se encuentran en el área de la neurología y de la psiquiatría.

Es recomendable realizar una evaluación psiquiátrica si se sospechan condiciones psiquiátricas en el paciente.

Las causas orgánicas más importantes de enfermedad psiquiátrica en pacientes HIV positivos son: la **demencia asociada al HIV** o complejo demencia SIDA (CDS) o encefalopatía por HIV, y los **desórdenes cognitivo-motores menores asociados al HIV**. Deben considerarse también dentro de los desórdenes mentales orgánicos, el **delirio**, la **psicosis** y los **síntomas afectivos**.

**TABLA 6.** Criterios de la Academia Americana de Neurología para el diagnóstico de los desórdenes neurocognitivos asociados al HIV

Demencia asociada al HIV (CDS)
<b>Criterios diagnósticos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Presencia de anormalidades cognitivas en 2 o más áreas: déficit de atención, concentración, memoria, lentitud mental y motriz, cambios en la personalidad, que causan daños funcionales graves</li><li>• Anormalidades en la función motora o conductual, cambios en la marcha</li><li>• Descartar confusión mental de otra etiología</li></ul>
Desórdenes cognitivo motores menores asociados al HIV
<b>Criterios diagnósticos (al menos dos síntomas)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Déficit de atención, concentración, memoria, lentitud mental y motriz, o cambios en la personalidad que causan daños funcionales leves</li></ul>

## DESÓRDENES MENTALES ORGÁNICOS

### **Demencia asociada al HIV o CDS**

El CDS es una demencia subcortical de inicio insidioso. Se clasifica en distintas fases numeradas del 0 al 4:

- *Fase 0:* Exploración cognitiva y neurológica normal.
- *Fase 1 (leve):* Se requiere ayuda discreta para ciertos aspectos de la vida cotidiana. Evidente alteración motora o cognitiva, que no requiere de ayuda.
- *Fase 2 (moderada):* Cierta grado de demencia. Puede efectuar actividades básicas, pero precisa ayuda en gran parte de ellas. Requiere ayuda ocasional para andar.
- *Fase 3 (grave):* Incapacidad intelectual o motora.
- *Fase 4 (vegetativa):* La alteración del habla llega hasta el mutismo y el paciente se encuentra paraprético o parapléjico.

**Tratamiento:** La apatía y el retraso psicomotor se tratan con psicoestimulantes. La depresión concomitante con antidepresivos. Evitar los antidepresivos tricíclicos por el riesgo aumentado de delirio.

## **Delirio**

*Etiología multifactorial:* Se describe en la fase de seroconversión del HIV y en pacientes con SIDA hospitalizados. Los síntomas pueden confundirse con la exacerbación de una demencia subyacente preexistente o una enfermedad psiquiátrica. *Los síntomas son:* agitación psicomotriz, alucinaciones visuales y paranoia, desorientación y perturbación del ciclo vigilia-sueño. El *Mini-Mental Test* es una herramienta útil para el diagnóstico.

*El tratamiento es farmacológico y medioambiental:* reducir los estímulos extraños y rodear al paciente de familiares u objetos que le resulten cercanos. El tratamiento debe iniciarse rápidamente, debido a la gravedad potencial y a la mortalidad con la que se asocia.

Los neurolépticos son el soporte principal del tratamiento farmacológico: iniciar con dosis bajas para evitar la exacerbación anticolinérgica.

## **Psicosis**

Sus síntomas pueden ser parte de un síndrome depresivo grave, esquizofrenia, trastorno bipolar o alteraciones obsesivo-compulsivas extremas. Esta variedad de síntomas puede retrasar el diagnóstico.

Ante la presencia de psicosis o manía relacionadas con el HIV, el TARV debe suspenderse hasta que estas complicaciones se controlen. El tratamiento incluye psicoterapia y fármacos antipsicóticos o neurolépticos, que deben usarse en dosis muy bajas y de duración lo más corta posible. La consulta con el psiquiatra es obligatoria.

Como ocurre con los antidepresivos, los antipsicóticos deben escogerse según su perfil de efectos adversos y las características de los pacientes. El haloperidol, probablemente el antipsicótico más prescrito, y otros neurolépticos más potentes pueden causar efectos adversos extrapiramidales, sobre todo síntomas parkinsonianos. En pacientes infectados por HIV se debe evitar, siempre que sea posible, el uso de neurolépticos de alta potencia y usar alternativas como la tioridazina. Las personas con infección por el HIV toleran bien los nuevos antipsicóticos, como la risperidona y la olanzapina. Este último parece producir menos síntomas de parkinsonismo como efecto adverso.

## **Desórdenes psiquiátricos**

Los médicos tratantes deben familiarizarse con las alteraciones psiquiátricas más frecuentes en los pacientes con HIV: **depresión, psicosis, trastorno bipolar y ansiedad**. Es importante valorar la situación actual del paciente y los posibles riesgos

futuros de desórdenes psiquiátricos. El tratamiento de las alteraciones psiquiátricas mejorará la calidad de vida del paciente y su adherencia al TARV.

### **Depresión mayor**

La depresión se presenta con mayor frecuencia en los pacientes infectados por el HIV que en la población general. Ésta se asocia con la percepción pobre de salud, el dolor crónico y las pérdidas de memoria y concentración. Los períodos de humor bajo, ansiedad o enojo pueden ser parte del curso de ajuste a la enfermedad.

**TABLA 7.** Diagnóstico de depresión en pacientes infectados por el HIV\*

Cognitivo/afectivo	Somático
Depresión del humor	Pérdida de apetito/peso
Pérdida de interés	Alteraciones del sueño
Culpa, inutilidad	Agitación/retardo motor
Ideación suicida	Fatiga
	Pérdida de concentración

\* Para tener el criterio de diagnóstico de desorden depresivo mayor debe tener 5 o más síntomas, incluyendo depresión del humor y/o pérdida de interés, durante 2 semanas o más.

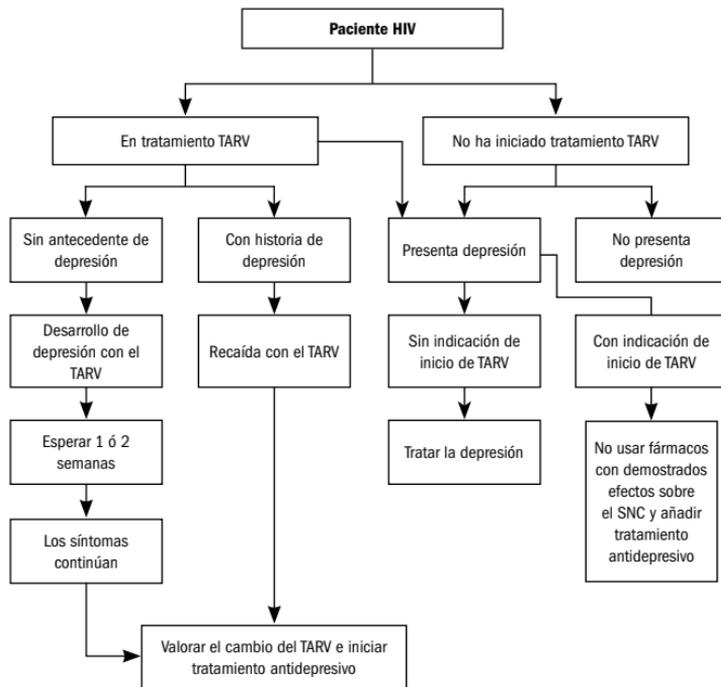
Fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento de la depresión (Ver Tabla):

**TABLA 8.** Antidepresivos convencionales estudiados en pacientes HIV

<b>Antidepresivos tricíclicos</b>
Imipramina
Desipramina
Nortriptilina
<b>Inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina (ISRS)</b>
Fluoxetina*
Sertralina
Paroxetina
Citalopram
<b>Psicoestimulantes</b>
Dextroanfetamina*
Metilfenidato
Pemofilo
Modafinil
<b>Otros</b>
Venlafaxina
Nefazodona
Bupropión
Mirtazapina

\* Medicaciones para las que hay evidencia de ensayo doble-ciego en los pacientes infectados por HIV.

**ALGORITMO 2.** Para el seguimiento de los pacientes con depresión e infección por el HIV. (Modificado de Treisman GJ, Kaplina AI. Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. AIDS 2002;16:1201-1215.)



### **Trastorno bipolar**

En el desorden bipolar, las manifestaciones de manía incluyen el humor expansivo o irritable, la grandiosidad, la energía aumentada, el insomnio, la impulsividad, las alucinaciones y otros síntomas de psicopatía. Se presenta con frecuencia en pacientes con SIDA con deterioro cognitivo, y se observa en las fases tempranas y tardías de la enfermedad. Debe descartarse la relación de este trastorno con el abuso de alcohol o drogas o con el consumo de fármacos.

El tratamiento consiste en estabilizar al paciente con agentes como el carbonato de litio (tiene un índice terapéutico bajo e incluso riesgo de neurotoxicidad), el ácido valproico, la carbamazepina (puede reducir los valores séricos de los IP) o la gabapentina. La lamotrigina puede ser útil para tratar la manía en el HIV, pero debe introducirse con escalada de dosis, por el riesgo de hipersensibilidad. La administración de un neuroléptico es a menudo necesaria, sobre todo para los episodios de manía solapada con la psicosis.

### **Ansiedad**

Es muy frecuente en pacientes infectados por el HIV, y las manifestaciones más comunes son: alteraciones del ánimo, trastorno de pánico, fobias (social, agorafobia), trastorno obsesivo compulsivo, trastorno nervioso postraumático, trastorno nervioso agudo y ansiedad generalizada. Se acompaña de dificultad para conciliar el sueño y de somatizaciones. La ansiedad y la depresión a menudo se asocian.

La psicoterapia es útil y la medicación debe realizarse bajo control psiquiátrico. Las benzodiazepinas son el soporte principal de tratamiento, pero deben evitarse en pacientes con historia de alcoholismo o abuso de psicofármacos. Varios antidepresivos se usan para el tratar los desórdenes de la ansiedad, incluyendo ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos y fobias sociales.

Para aliviarla rápidamente se usa la difenhidramina, la hidroxicina y la trazodona. Si se requiere una benzodiazepina, se prefiere el lorazepam o clonazepam. En los pacientes coinfectados con hepatitis se prefiere lorazepam, oxazepam y temazepam, debido a su metabolismo oxidativo. La buspirona es un ansiolítico no benzodiazepínico que también se usa para el tratamiento de la ansiedad.

**TABLA 9.** Tratamiento del insomnio en los pacientes HIV

<b>Insomnio leve</b>
Lorazepam
Zolpiden
Trazodona
<b>Insomnio moderado o grave</b>
Trazodona
Mirtazapina
Gabapentina
<b>Insomnio en pacientes con historia de abuso de drogas</b>
Trazodona
Mirtazapina
Hidroxicina
Gabapentina
Olanzapina
Risperidona

## INTERACCIONES ENTRE LOS PSICOFÁRMACOS Y EL TARV

El tratamiento con psicofármacos en pacientes con HIV que reciben TARV puede complicarse por la potencial toxicidad asociada y sus interacciones (ver interacciones).

## SÍNTOMAS NEUROCOGNITIVOS QUE SE ASOCIAN CON LA INFECCIÓN POR HIV Y EFECTOS ADVERSOS NEUROPSICOLÓGICOS DE LOS ARVs

Un hecho importante en el TARV es la penetración de los fármacos de la barrera hematoencefálica y la obtención de concentraciones inhibitorias en el SNC, que serán necesarias para la acción eficaz contra los desórdenes neurocognitivos. La AZT, la D4T, la 3TC y el ABC, entre los INTI, y la NVP y el EFV, entre los INNTI, penetran la barrera hematoencefálica eficazmente. Los IP, con la excepción de IDV, tienen una penetración pobre de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, el uso de IP se ha relacionado con una reducción de la CV en LCR y con una mejoría de las lesiones en la sustancia blanca en las neuroimágenes.

Evitar EFV en pacientes con enfermedad psiquiátrica de cualquier tipo.

**TABLA 10.** Complicaciones neurológicas y psiquiátricas asociadas al TARV

Agente	Complicaciones
<b>AZT</b>	Confusión, agitación, insomnio, manía, depresión, mareos, cefalea, aturdimiento, disminución de agudeza mental, ansiedad, vértigo, parestesias, ambliopía, pérdida de audición, fofobia, perversión de los sabores
<b>ddl</b>	Neuropatía periférica
<b>D4T, ddl</b>	Neuropatía periférica, parestesia y neuritis periférica, vahídos, sueños anormales, cefalea, insomnio, pensamiento anormal, somnolencia, depresión (frecuente), ansiedad, inestabilidad emocional (poco frecuente)
<b>EFV</b>	Vértigo, cefalea, jaqueca, confusión, estupor, alteraciones en la concentración, agitación, amnesia, despersonalización, alucinaciones, insomnio, sueños vívidos, mareos. En algunos pacientes puede presentarse depresión grave, desarrollo de conductas agresivas, conductas suicidas o intentos de suicidio, ideas paranoides y manías
<b>NVP</b>	Cefalea, somnolencia, fatiga
<b>RTV</b>	Ansiedad, parestesias, insomnio, mareos, somnolencia

## EFECTOS ADVERSOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DE LOS AGENTES ARVs

Frecuentemente se solapan las complicaciones del TARV y las de la infección por el HIV, sobre todo en los pacientes con enfermedad avanzada y SIDA. A las complicaciones neurológicas (mielopatía, neuropatía, demencia, etc.) y psiquiátricas (manía, depresión, esquizofrenia, etc.) del HIV, se pueden agregar las complicaciones neurológicas asociadas a las distintas familias farmacológicas utilizadas en el TARV. Estos síntomas pueden ser difíciles de diferenciar de una enfermedad mental

preexistente, de los efectos del abuso de drogas o de síntomas neuropsiquiátricos relacionados con el HIV.

Los IP, aunque pueden dar lugar a efectos adversos de tipo neurológico, éstos suelen ser infrecuentes y menos prominentes que los observados con INTI o INNATI. Los síntomas de afectación neurológica pueden ocurrir más a menudo con RTV o con tratamientos de combinación de RTV/SQV que con otros IP.

## **D. TARV EN PACIENTES USUARIOS DE DROGAS**

Los pacientes HIV positivos usuarios de drogas son de difícil manejo, debido a los problemas de salud mental y de adherencia, de patología concomitante o propia del consumo y de interacciones farmacológicas.

### **INFLUENCIA DE LA ADICCIÓN A LAS DROGAS SOBRE LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR HIV**

El consumo de drogas influye negativamente en la historia natural de la enfermedad por el riesgo de desnutrición, inmunodepresión severa y falta del seguimiento correcto. El consumo activo de drogas limita la indicación del TARV, por la sospecha de una menor adherencia al tratamiento y su acceso al sistema sanitario.

Debe alentarse el abandono del consumo de drogas a través de programas especiales y de la asistencia de personal sanitario experto en la problemática social relacionada con el consumo de drogas.

### **INICIO DEL TARV EN PACIENTES USUARIOS DE DROGAS**

Es fundamental facilitar el abandono del consumo antes del inicio del TARV. Las recomendaciones sobre el momento de iniciar el TARV no deberían ser diferentes respecto de los parámetros biológicos que guían dichas recomendaciones. El primer tratamiento es fundamental en la evolución de la enfermedad, y su durabilidad determinará el pronóstico del paciente a largo plazo.

En países desarrollados, la estrategia más adecuada para abandonar el consumo de drogas es a través del tratamiento sustitutivo con metadona.

Antes de plantear el inicio del TARV, deben tenerse en cuenta estas acciones:

- Informar al paciente acerca de la realidad actual del manejo de la infección por HIV, del seguimiento, frecuencia de las visitas, adherencia al tratamiento y los controles.
- Recomendar medidas higiénicas para impedir la transmisión de la infección (uso de preservativo en las relaciones sexuales, uso exclusivo de los objetos

de aseo personal y de jeringas en UDI, manejo adecuado y rápido de las heridas abiertas y de excreciones).

- Promover el abandono de hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, otras drogas) y alentar hábitos saludables.
- Insistir en el abandono del consumo de drogas y ofrecer los medios disponibles para lograrlo.
- Descartar patologías oportunistas frecuentes: la sintomatología de un paciente usuario de drogas puede confundirse con el propio consumo o con la infección por el HIV.
- De acuerdo con la situación inmunológica del paciente, instaurar profilaxis frente a las infecciones oportunistas.
- Insistir en la adherencia e implementar programas de tratamiento sustitutivo.
- Explorar estrategias de simplificación al TARV para mejorar la adherencia.
- Establecer programas de observación directa y con regímenes de administración en una toma diaria.

### **CON QUÉ EMPEZAR EL TRATAMIENTO**

Los pacientes usuarios de drogas podrán recibir, en principio, los mismos fármacos y combinaciones que el resto de pacientes, de acuerdo con las pautas de inicio recomendadas según las guías de consenso nacionales e internacionales. El control del tratamiento en estos pacientes deberá ser más riguroso, y deberán tenerse en cuenta ciertas particularidades del tratamiento en esta población, como la coinfección con el virus de la hepatitis.

### **LOS REGÍMENES DE ADMINISTRACIÓN EN UNA DOSIS DIARIA**

La administración del tratamiento en una única toma, simplificándolo al máximo, mejora la adherencia. Los fármacos actualmente aprobados para su uso en una toma diaria son: ddl, 3TC, FTC, TDF, ABC, EFV y ATV, realzado con RTV. Se está evaluando la posibilidad de administrar NVP en una sola toma diaria. Regímenes de administración completa una vez al día son: EFV + (ddl/3TC), (ddl/FTC), (TDF/3TC) y (ABC/3TC). En pacientes que reciben tratamiento sustitutivo con metadona, deberá tenerse en cuenta la interacción con EFV.

### **COINFECCIÓN POR HCV**

La coinfección con el HCV, muy frecuente en los usuarios de drogas EV, provoca una hepatopatía crónica que promueve el desarrollo de cirrosis, empeora la evolución de la infección por HIV y da lugar a una reconstitución inmune más lenta, con mayor progresión a SIDA y mayor mortalidad (ver coinfección con hepatitis).

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En los pacientes usuarios de drogas las interacciones con los psicofármacos y la metadona son especialmente importantes (ver interacciones).

### ■ E. HIV EN ADULTOS MAYORES DE 45 AÑOS

#### TARV EN ADULTOS MAYORES

En los pacientes adultos mayores, deben tenerse en cuenta las enfermedades previas o concomitantes que el paciente experimenta y que pueden modificar algunos aspectos del TARV, bien sea por la condición morbosa que el paciente presenta o como consecuencia de las necesidades terapéuticas derivadas de ella. En los pacientes con infección por HIV, la comorbilidad tiene diversos orígenes, y es previsible que su prevalencia aumente con el tiempo debido a la mayor supervivencia de la población infectada con el HIV. Otros factores que aumentan la prevalencia de comorbilidades en esta población son el incremento de la edad media del diagnóstico y la creciente prevalencia de personas de edad avanzada infectadas con HIV.

El diagnóstico de la infección por HIV en esta población suele realizarse tarde, debido a la pobre advertencia del riesgo, a la práctica de sexo más seguro, a la falla en la sospecha del diagnóstico por parte de los profesionales y a la confusión de síntomas debido a las condiciones comórbidas de estos pacientes.

La adecuación del TARV deberá realizarse de acuerdo con la comorbilidad que presente el paciente.

El seguimiento de los pacientes adultos mayores HIV positivos presenta algunas características que deben tenerse en cuenta cuando se decide el inicio del TARV:

- Las comorbilidades de los pacientes añosos requieren de terapéuticas especiales que interactúan con el TARV.
- Existe una menor respuesta inmunológica al TARV.
- Puede verse una rápida progresión clínica al SIDA, a pesar de una buena respuesta virológica.
- El diagnóstico en estadios avanzados implica iniciar el TARV más tarde, comprometiendo posiblemente su eficacia.
- Existen interacciones farmacológicas con la terapéutica utilizada para el tratamiento de las comorbilidades.
- Las patologías crónicas concomitantes (hepáticas, cardiovasculares, psiquiátricas, etc.) pueden condicionar el TARV.

## INFLUENCIA DE LAS CONDICIONES COMÓRBIDAS EN EL TARV

Las condiciones mórbidas halladas en pacientes añosos son:

- Desórdenes metabólicos (diabetes mellitus).
- Dislipemias.
- Enfermedades malignas.
- Enfermedades renales.
- Enfermedades hepáticas.
- Disfunción cardíaca.
- Hipertensión arterial.
- Disfunción sexual.
- Etiología iatrogénica: La prolongación indefinida del TARV, con su toxicidad asociada, da lugar a efectos secundarios a mediano y largo plazo: trastornos metabólicos (dislipemias y resistencia a la insulina), y trastornos en la distribución de la grasa corporal o síndrome de lipodistrofia. Los trastornos metabólicos implican consecuencias a largo, sobre todo al incrementar el riesgo cardiovascular.

### ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

#### **COMPLICACIONES METABÓLICAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES HIV + RCV GENERALIDADES**

- *Los pacientes HIV con o sin TARV presentan > RCV a cualquier edad.*
- *Cómo y cuándo evaluarlo.*
- *Modificar factores de riesgo.*
- *Estrategias: cambio de F de R modificables (abandono del tabaco, dieta hipograsa (consulta con nutricionista), ejercicio físico 120 min/semana).*
- *Indicar TARV de menor incidencia de hiperlipidemia.*
- *Considerar inicio de hipolipemiantes.*

---

#### **ESTRATEGIAS O INTERVENCIONES**

**Sin TARV previo:**

- Indicar cambios de estilo de vida.*
- Indicar TARV de menor incidencia de hiperlipidemia (MIH).*
- Indicar Hipolipemiantes.*

**Con TARV previo:**

- a. *indicar cambios de estilo de vida.*
- b. *Indicar hipolipemiente.*
- c. *Cambio a ARVs de MIH.*
  - c1. *si está con IP rotar a INNTI o ATV/r.*
  - c2. *Si está con d4T o AZT rotar a TDF.*

---

**INICIO DE TARV EN SITUACIONES ESPECIALES II**

**ENFERMEDAD RENAL Y HIV**

**GENERALIDADES**

- *Evaluación inicial en pacientes HIV con/sin TARV en busca de enfermedad renal*
- *30% presentan alguna alteración renal (desde una proteinuria asintomática hasta nefropatía asociada al HIV).*
- *La detección sistemática de los pacientes con proteinuria y albuminuria es útil para identificar pacientes que tienen riesgo aumentado de presentar enfermedad vascular aterosclerótica.*
- *La infección por el HIV por sí misma es causa aparente de HIVAN y podría contribuir a otras enfermedades renales (el TARV es una opción lógica para tratar estas afecciones).*

---

**FACTORES DE RIESGO PARA ERC**

- *Raza negra*
- *Recuento de linfocitos CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup>*
- *Antecedentes familiares de enfermedad renal, diabetes, HTA*
- *Presencia de proteinuria con o sin elevación simultánea de la creatinemia*
- *Se ha demostrado estabilidad de la función renal en los pacientes tratados con TARV, aún en estadios avanzados, en comparación con aquellos que no la recibieron.*

---

**CONDUCTA**

- *Evaluar proteinuria mediante índice urinario proteína/creatinina*
- *Realizar ecografía renal*
- *Considerar interconsulta con un nefrólogo*
- *Control de TA ( hasta 135/85)*
- *Restricción de sal*
- *Los sujetos con proteinuria deben medicarse inicialmente con IECA y*

*bloqueantes de los receptores de la angiotensina II*

- *Bloqueantes cálcicos*

---

#### **ARVs Y ENFERMEDAD RENAL**

- *Reducir de manera apropiada la dosis de los ARVs que tienen eliminación predominantemente renal (ver tabla).*
- *Control de los niveles de proteinuria, glucosuria y la función renal al menos c/6 meses en los siguientes pacientes:*
  - a. en tratamiento con tenofovir*
  - b. en tratamiento con otros fármacos que tienen eliminación renal (por ej. adefovir, aciclovir, ganciclovir o cidofovir)*
  - c. con HTA y/o diabetes*

---

#### **INICIO DEL TARV EN PACIENTES HIV CON ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA**

##### **CONCLUSIONES**

- *Considerar condiciones psiquiátricas del paciente, aunque **NO ES IMPRESCINDIBLE** hacer diagnóstico psiquiátrico de **TODOS** los pacientes antes de iniciar TARV.*
- *La psicoterapia y seguimiento psiquiátrico del paciente son muy útiles para mejorar su calidad de vida y adherencia al TARV.*
- *Familiarizarse con las alteraciones psiquiátricas más frecuentes en los pacientes HIV: depresión, psicosis, trastorno bipolar y ansiedad.*
- *Pueden confundirse trastornos psiquiátricos con complicaciones del TARV y de la infección por HIV, en pacientes con enfermedad avanzada y sida.*
- *Los ARVs que penetran el SNC retardan y revierten la progresión de la demencia y otros desórdenes neurocognitivos: AZT, d4T, 3TC, ABC, NVP y EFV, penetran la BHE eficazmente.*
- *Evitar EFV en pacientes con enfermedad psiquiátrica de cualquier tipo.*
- *Los IPs (excepto IDV), penetran poco la BHE, pero su uso se relaciona con una reducción de la CV en LCR y con mejoría de lesiones en la sustancia blanca en las neuroimágenes.*
- *Las interacciones entre los psicofármacos y ARVs, involucran siempre al RTV.*

##### **PRINCIPALES DIFICULTADES:**

- *Problemas de adherencia y falta de control en el cumplimiento del TARV*
- *Mayor carga farmacológica*
- *Difícil manejo de eventos adversos*
- *Interacciones farmacológicas*
- *Patologías crónicas concomitantes (hepáticas, CV, psiquiátricas)*
- *Patología propia del consumo*
- *Problemas de salud mental*
- *Características sociales del paciente*
- *Dificultad para plantear DOT en poblaciones adictas numerosas y para mantenerlo a largo plazo por el carácter vitalicio del TARV.*

#### **CONCLUSIONES**

- *Las recomendaciones sobre el momento de iniciar el TARV no deben diferir de los parámetros biológicos que guían dichas recomendaciones.*
- *Los pacientes adictos podrán recibir, en principio, los mismos fármacos y combinaciones que el resto de pacientes.*
- *Explorar estrategias de simplificación del TARV y establecer programas de DOT con regímenes de una toma diaria (ddl, 3TC, FTC, TDF, ABC, EFV, y ATZ/rtv). Se está evaluando NVP en una sola toma diaria.*
- *Explicar la importancia de la adherencia.*
- *El control del tratamiento debe ser más riguroso.*

#### **ADICTOS A DROGAS Y HIV**

- *Promover el abandono de hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, otras drogas) y alentar hábitos saludables y recomendar medidas higiénicas para impedir la transmisión de la infección.*
- *Descartar patologías oportunistas frecuentes: sus síntomas se confunden con el propio consumo o con la infección por HIV.*
- *Implementar programas de tratamiento sustitutivo (tener en cuenta las interacciones de la metadona con los ARVs)*
- *Tener en cuenta la coinfección con hepatitis*

#### **INICIO DEL TARV EN ADULTOS MAYORES**

- *Sospechar HIV en pacientes añosos.*
- *La edad altera la función inmunológica y aumenta las comorbilidades.*
- *Se sugiere iniciar el TARV precozmente en esta población.*
- *Adecuar el TARV de acuerdo a la comorbilidad que presente el paciente y tener en cuenta las interacciones.*
- *Puede confundirse enfermedad de Alzheimer con encefalopatía por HIV.*

## Lecturas recomendadas

- Alexandre Karras, Matthieu Lafaurie, André Furco, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency Virus-infected patients: Three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):1070-1073. Epub 2003 Apr 4.
- Amorosa V, Synnstedt M, Gross R et al. A tale of 2 epidemics: The intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:557-561.
- Barlett J, Gallant J. Medical management of HIV infection. 2007 Edition.
- Berggren R, Batuman V. HIV-associated renal disorders: Recent insights into pathogenesis and treatment. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005;2(3):109-115.
- Calza L, Manfredi R, Colangeli V et al. Substitution of nevirapine or EFV for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS* 2005;19:1051-1058.
- CID 2003;36 (15 April) · HIV/AIDS.
- Conaldi PG, Bottelli A, Baj A et al. Human immunodeficiency virus-1 tat induces hyperproliferation and dysregulation of renal glomerular epithelial cells. *Am J Pathol* 2002;161(1):53-61.
- Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group, Sabin CA, d'Arminio Monforte A, Fris-Moller N, Weber R, El-Sadr WM, Reiss P, Kirk O, Mercie P, Law MG, De Wit S, Pradier C, Phillips AN, Lundgren JD. Changes over time in risk factors for cardiovascular disease and use of lipid-lowering drugs in HIV-infected individuals and impact on myocardial infarction. *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1101-1110.
- de Larrañaga G, Galich A, Puga L, Alonso B, Benetucci J. Insulin resistance status is an important determinant of PAI-1 levels in HIV infected patients, independently of the lipid profile. *J Thromb Haemost* 2004;2(3):532-534.
- de Larrañaga G, Perés S, Puga L, Alonso B, Benetucci J. Association between the acquired free protein S deficiency in HIV-infected patients with the lipid profile levels. *J Thromb Haemost* 2004;2(7):1195-1197.
- de Larrañaga GF, Bocassi AR, Puga LM et al. Endothelial markers and HIV infection in the era of highly active antiretroviral treatment. *Thromb Res* 2003;110(2-3):93-98.
- European Aids Clinical Society (EACS). Guidelines 2007.
- European Aids Clinical Society (EACS). Guidelines version 3 de junio 2008.
- Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, Carpenter SJ, Waddell WR, Caliendo AM, Grinspoon SK. Effects of a Lifestyle Modification Program in HIV-Infected Patients with the Metabolic Syndrome. *Abstract and Introduction. AIDS* 2006;20(14):1843-1850.
- Fris-Moller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003;349(21):1993-2003.
- Gallant JE, Winston JA, DeJesus E, Pozniak AL, Chen SS, Cheng AK, Enejosa JV. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naive patients. *AIDS* 2008;22(16):2155-2163.
- Grabar S, Weiss L, Costagliola D. HIV infection in older patients in the HAART era. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(1):4-7.
- Greenblatt DJ, von Moltke LL, Hartzel JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA, Mertzanis P, Hoffman JL, Shader RI. Alprazolam-ritonavir interaction: Implications for product labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67(4):335-341.
- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Eng J Med* 2005;352:48-62.
- Guide to management of HIV drug resistance, antiretrovirals pharmacokinetics and viral hepatitis in HIV infected subjects, 7th edition, 2007:369-401.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2006.
- Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, Tashima KT, Roland M, Franceschini N, Palella PFJ, Lennox JL, Klotman PE, Nachman SA, Hall SD, Szezech LA. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2005;40(11):1559-1585. Epub 2005 Apr 22.

- 
- Hunt PW, Martin JN, Sinclair E et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003;187:1534-1543.
- Jerico C, Knobel H, Montero M et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: Prevalence, characteristics and related factors. *Diabetes Care* 2005;28:132-137.
- Klotman PE. HIV-associated nephropathy. *Kidney Int.* 1999;56(3):1161-1176.
- Obel N, Thomsen H, Kronborg G, Larsen et al. Ischemic heart disease in HIV-Infected and HIV-uninfected individuals: A population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44(12):1625-1631.
- Ratner L, Lee J, Tang S et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus associated non-Hodgkin 's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2171-2178.
- Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la infección por HIV, SADI 2008.
- Rivero RA. Tratamiento antirretroviral en situaciones especiales. 2º edición, 2006, Cap. 5, págs. 93-119.
- Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-Infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria: Associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and hypoalbuminemia. *Diabetes Care* 2007;30:113-119.
- Shanker SS, Dube Mp, Gorski JC, Launig JE, Steinberg HO. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J* 2005;150(5):933.
- Stein JH, Klein Ma, Bellehumer JL et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104(3):257-262.
- 

# Drogas y asociaciones no recomendadas

VII

María José Rolón, Silvina Ivalo

## 1. MODALIDADES TERAPÉUTICAS INICIALES NO VALIDADAS

### 1.1. RÉGIMENES DE PRESERVACIÓN DE INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS O NUCLEÓTIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA.

La asociación exclusiva de IP y de INNTI no está recomendada por falta de ensayos clínicos que la sustenten. Se plantea como excepción su uso frente a la falta de opciones terapéuticas. Régimenes compuestos por cuatro o más drogas activas. Existen ensayos clínicos en los que se desestima esta estrategia.

### 1.2. RÉGIMENES DE INDUCCIÓN SEGUIDOS POR UNA FASE DE MANTENIMIENTO

Estos régimenes proponen un régimen de inducción constituido por un tratamiento combinado de alta eficacia, con la finalidad de lograr una sostenida supresión virológica y una adecuada reconstitución inmune, seguida de un régimen de mantenimiento conformado por un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir. Los régimenes que se han utilizado son lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir.

## 2. PARA INICIO DEL TARV

### NO SE RECOMIENDA UTILIZAR

Por eficacia antiviral reducida	Por efectos adversos
a. 3 INTI (excepto en situaciones especiales, ver sección inicio de TARV) (E II)	a. D4T como parte del esquema inicial por mayor toxicidad (excepto en situaciones especiales, ver sección inicio de TARV)
b. Combinación con cualquier IP solo, sin intensificar con RTV	b. NVP: En pacientes con CD4 >400 cel/ml en hombres y >250 cel/ml en mujeres: Mayor frecuencia de rash severo y hepatopatía (D I)
c. Más de 3 drogas	c. IDV/RTV: Por mayor intolerancia gastrointestinal y riesgo de litiasis renal
d. Combinación de una droga de cada clase: INTI + INNTI + IP	
e. NFV	

### 3. CUALQUIERA SEA EL MOMENTO EVOLUTIVO

#### NO SE RECOMIENDA UTILIZAR

##### Por eficacia antiviral reducida

Monoterapia o terapia dual con INTI (E II)  
Darunavir, SQV, IDV, TPV sin reforzar con RTV (E II)

##### Por aumento de la morbimortalidad

Suspensión episódica del tratamiento (E I)

##### Asociaciones con antagonismo/interacción entre fármacos

3TC-FTC (E III)  
AZT-D4T (E II)  
Etravirina-TPV/RTV (A II)  
Asociación de dos IP

##### Por falta de datos sobre la asociación

ddl-FTC (E III)

##### Por efectos adversos

2 INNTI (E II)  
DAT + ddl: Adición de toxicidad mitocondrial con riesgo aumentado de acidosis láctica, pancreatitis y neuropatía periférica (E III)  
EFV en el primer trimestre del embarazo: Teratogenicidad (E III)  
ATV + IDV/RTV: hiperbilirrubinemia (E III)  
Evitar el uso de TPV en pacientes con riesgo de ACV hemorrágico  
ddl + TDF: Mayor frecuencia de acidosis láctica y pancreatitis.\* Eficacia antiviral reducida y respuesta inmunológica limitada

\* Con esta combinación se observa aumento del ABC (área bajo la curva) de ddl por lo que se recomienda ajustar la dosis a: >60 kg: 250 mg; <60 kg: 200 mg.

#### SE RECOMIENDA UTILIZAR CON PRECAUCIÓN

##### Por incremento del riesgo de hipersensibilidad y reacciones alérgicas

ABC + INNTI (cualquiera)

##### Por incremento del riesgo de reacciones alérgicas cutáneas

ABC + FPV

##### Por riesgo de teratogenicidad en primer trimestre del embarazo

EFV en mujeres en edad fértil



## ■ 4. EN PACIENTES CON FRACASO ÚNICO O MÚLTIPLE

### NO SE RECOMIENDA

- Rotar el esquema sin documentar adecuadamente el fracaso<sup>1</sup>
- Mantener el esquema, si el fracaso está claramente documentado (D, II)<sup>2</sup>
- Rotar esquemas sin evaluación basada en historia de exposición a ARVs y pruebas de resistencia
- Rotar el TARV si no existe disponible al menos 1 droga activa y 2 con actividad parcial
- Agregar 1 sola droga activa
- Suspender el TARV en pacientes con fracaso múltiple y sin opciones de recibir un esquema eficaz<sup>3</sup> (D, II)
- Rotar a ABC y/o ddl en pacientes con factores de riesgo coronario, o evaluar minuciosamente riesgos/beneficios hasta que mayor información esté disponible<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Las elevaciones transitorias de la CV, o *blips*, no requieren otra conducta que la observación.

<sup>2</sup> El mantenimiento de CV detectable aumenta la acumulación de mutaciones y reduce las posibilidades posteriores de TARV eficaz.

<sup>3</sup> Se ha documentado en pacientes con deterioro inmunológico marcado que la suspensión del tratamiento empeora la evolución clínica. En el caso de no estar recibiendo 3TC, se recomienda agregarla; en el caso de estar recibiendo EFV, se recomienda suspenderlo o rotarlo a un IP.

<sup>4</sup> Se ha observado un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo cardiovascular que habían rotado recientemente a ABC o ddl.

## ■ Lecturas recomendadas

Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for Jan 1, 1989-Jan 31, 2007. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2007.

Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;35(5):538-539.

Bethell R, Adams J, De Muys J et al. Pharmacological evaluation of a dual deoxycytidine analogue combination: 3TC and SPD 754.11 Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Feb 8-11, 2004, San Francisco, Abst 138.

Boubaker K, Flepp M, Sudre P et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis 2001;33(11):1931-1937.

British HIV Association Guidelines for the Treatment of HIV-infected Adults and Adolescents with antiretroviral Therapy. British HIV Association, 2008

D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Law M, D'Arminio Monforte A, Friis-Møller N, Kirk O, Pradier C, Weller I, Phillips AN, Lundgren JD. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D Study: A multi-cohort collaboration. Lancet 2008;371(9622):1417-1426.

Dear Health Care Professional Letter. Clarification of risk factors for severe, life threatening and fatal hepatotoxicity with VIRAMUNE® (nevirapine), Boehringer Ingelheim, February 2004.

Food and Drug Administration. FDA / Bristol Meyers Squibb issues caution for HIV combination therapy with Zert and Videx in pregnant women. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; January 5, 2001. Talk paper T 01-02.

Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. European AIDS Clinical Society (EACS), October 2007.



- Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. DHHS, January 29, 2008.
- Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, Cahn P, Fischl MA, Gatell JM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Montaner JS, Richman DD, Yeni PG, Volberding PA; International AIDS Society-USA. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2008 Recommendations of the International AIDS Society –USA Panel. *JAMA* 2008;300(5):555-570.
- Havlic DV, Tierney C, Friedland GH et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000;182(1):321-325.
- Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349(24):2293-2303.
- Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005;191(6):825-829.
- Stein JH, Currier JS. Risk of myocardial infarction and nucleoside analogues. *Lancet* 2008;371(9622):1391-1392.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD, Neuhaus J, Phillips AN. Inferior clinical outcome of the CD4 count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART Study: Role of CD4 cell counts and HIV –RNA levels during follow up. *J Infect Dis* 2008;197(8):1145-1155.
- Tratamiento de la infección por HIV. SADI, 2008.
- Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: A randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363(9417):1253-1263.
- Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: A case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006;42(2):283-290.

## **Crterios para cambio de TARV**

VIII

*Pedro Cahn, Héctor Laplume*

Un cambio de TARV puede responder a la necesidad de simplificar el mismo o a un fallo terapéutico.

### **I. CAMBIO POR SIMPLIFICACIÓN**

La simplificación de un TARV puede ser solicitada por el paciente o propuesta por el médico. Se define como el cambio de una terapia con la que se ha llegado a la supresión virológica a <50 copias/ml, sostenida por más de 6 meses, por otra más sencilla que no modifique dicha condición. La finalidad es preservar el control inmunológico facilitando adherencia y calidad de vida, previniendo, mejorando o solucionando algunos efectos secundarios del TARV.

Existen diferentes modalidades de simplificación o cambio de ARVs. El cambio de regímenes con IP a INNTI, o ABC (A I), por ejemplo, el estudio NEFA, demuestra que es más probable mantener a 3 años la supresión viral cambiando desde IP a INNTI, que rotando a ABC, particularmente si el paciente estuvo previamente expuesto a terapia subóptima con nucleósidos (A I). El uso de ABC deberá considerarse valorando el riesgo-beneficio por los reportes que asocian su uso con un incremento del riesgo de infarto de miocardio. Otros estudios, también retrospectivos, no confirmaron esta asociación.

Otro criterio de simplificación consiste en modificar los esquemas procurando una mejor adherencia (A III) o tolerancia (por ejemplo, menor número de píldoras o tomas, o no interferencia con los alimentos), o el cambio a drogas con mejor perfil de toxicidad a largo plazo.

### **II. CAMBIO POR FRACASO TERAPÉUTICO**

El cambio de TARV debe ser siempre precedido de una cuidadosa evaluación clínica basada en una exhaustiva anamnesis que permita establecer cuál es la causa

que ha conducido al fallo terapéutico. Existen varias razones por las que un TARV puede fracasar:

- Factores basales del paciente: Edad, CV basal, CD4 basales menores de 200 células/mm<sup>3</sup>, presencia de enfermedades marcadoras, coinfección (ejemplo, con el virus de la HCV), comorbilidades, adicciones activas (drogas, alcoholismo), determinadas medicaciones, tanto ARVs (ejemplo, AZT o TDF + ddl) como otras (interferón, quimioterapia, corticoides), resistencia virológica basal y experiencias previas con ARVs.
- Pobre adherencia y seguimiento clínico irregular.
- Efectos adversos y toxicidad.
- Problemas relacionados con la farmacocinética de las drogas (absorción, metabolismo, penetración en tejidos, requerimientos de ayunos o dietas, e interacciones medicamentosas).
- Potencia del TARV.
- Otras, muchas veces no explicables o desconocidas.
- Provisión irregular por el financiador.

## 1. CAMBIO POR INTOLERANCIA O TOXICIDAD

Es importante determinar si la intolerancia o la toxicidad ocurren en el contexto de CV indetectable o en situación de fallo. En el primer caso será posible retirar la droga a la que se le atribuye la intolerancia o la toxicidad y suplantarla por otra. Por ejemplo, si hubiera anemia atribuible a AZT, podrá sustituirse por TDF, droga que se asocia con una menor tasa de discontinuación por efectos adversos, en especial por anemia (estudio 934), o ABC (A II). Otro ejemplo es el cambio de EFV por NVP ante la aparición de síntomas del SNC relacionados con el primero y no controlables (A II). Si la toxicidad es severa y ocurre al inicio de un esquema, por ejemplo, una reacción por hipersensibilidad al ABC o asociada a INNTI, debe reemplazarse la droga relacionada con dicha reacción. Si la droga fuese ABC, **no debe reinstalarse el tratamiento con esta droga**, pues se han reportado casos fatales con esta conducta. Debe tenerse en cuenta que la suspensión abrupta de un esquema con INNTI –en razón de su larga vida media–, implicará una virtual monoterapia con INNTI, con las consecuencias en el desarrollo de resistencia para el grupo. Por ello, cualquier suspensión de INNTI debe ser programada en la medida de lo posible, manteniendo los nucleósidos por 4-7 días después de suspendido el INNTI. Si la posibilidad de reiniciar el esquema con una droga del mismo grupo con otro nivel de toxicidad no existe, se deberá rotar por drogas de otro grupo (A II).

En el caso de que el paciente se encuentre en fallo, se deberá replantear todo el esquema teniendo en cuenta no solamente los criterios de cambio por toxicidad o intolerancia, sino también los relacionados con fallo terapéutico (ver más adelante).

## **2. CAMBIO POR FALTA DE ADHERENCIA**

Para lograr un éxito terapéutico, es fundamental asegurar la adherencia al TARV. Se remite al capítulo correspondiente de este Consenso. Datos de algunas cohortes de pacientes sugieren que una adherencia no adecuada y toxicidad están relacionadas en un 28% a 40% de las fallas de tratamiento o discontinuación del TARV.

## **3. CAMBIO POR FALLO TERAPÉUTICO**

El fallo terapéutico de un TARV puede definirse con criterios clínicos, virológicos o inmunológicos. Debe recordarse que para una correcta interpretación de los resultados, tanto la CV como el recuento de CD4 deben realizarse alejados de cualquier intercurencia infecciosa o vacunación.

### **a) Clínico**

Aparición de un evento menor (como candidiasis oral, leucoplasia oral vellosa, fiebre prolongada no explicable) o eventos oportunistas, a partir de los 3-6 meses de iniciado el TARV. Dado que en ese período puede presentarse un cuadro de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, para la adecuada interpretación de esta situación clínica deben tenerse en cuenta los CD4 previos y actuales, ya que no todo evento –fuera de este contexto– debe interpretarse como fracaso terapéutico. La aparición de una enfermedad por reconstitución inmune **no** debe ser considerada como fallo. La progresión clínica en el contexto de supresión viral y/o adecuada respuesta inmunológica no debe conducir a un cambio de TARV (B III), dado que no está probado el beneficio del cambio de TARV en esa circunstancia.

### **b) Viroológico**

- Presencia de CV detectable en determinaciones consecutivas (tras haberse logrado niveles no detectables previos).
- No alcanzar CV <50 copias/ml después de 24 semanas de TARV, dependiendo de la CV inicial.

Si se dispusiera de determinación de CV al mes, ésta debería haber descendido por lo menos 1 log.

Es preciso insistir en la adecuada evaluación de la adherencia del paciente, antes de definir el fallo terapéutico.

Los diferentes parámetros para definir fallo virológico dependerán, fundamentalmente, de la historia de cada paciente en relación con sus experiencias previas con los ARVs y los tests de resistencia previos (A II). Esto significa que en pacientes vírgenes de TARV no alcanzar niveles de CV no detectable debe ser considerado, como fallo.

### **c) Inmunológico**

- Reducción del 30%-50% del valor absoluto de CD4 respecto de los recuentos previos, en dos recuentos consecutivos realizados en el mismo laboratorio y con no menos de uno a dos meses de diferencia.
- Falta de incremento de entre 25-50 células/mm<sup>3</sup> tras un año de TARV.
- Tener en cuenta que no hay estudios que fundamenten el cambio de esquema ARV en presencia de CV indetectable, para lograr recuperación del nivel de CD4.

Una vez que se detecta fallo y es confirmado, se deben investigar sus causas (falla en la adherencia, cualquiera sea la causa, problemas farmacocinéticos y o resistencia viral); si las mismas no se identifican y no se corrigen, es probable que se vuelva a fallar.

El próximo paso frente al fallo es requerir un test de resistencia (independiente del número de fallo que se trate) (A II). En general, este estudio no se podrá efectuar si la CV es <1.000 copias/ml, por razones técnicas. Debe remarcar que el test de resistencia es indicativo de las mutaciones frente al régimen que está fallando y **no necesariamente** de los recibidos previamente. Por ello, deberán sumarse a los hallazgos de los tests de resistencia, los datos clínicos provenientes de un exhaustivo análisis de todos y cada uno de los regímenes empleados en el pasado, recordando que la resistencia es un fenómeno que se selecciona por acumulación de mutaciones que persisten aun cuando el paciente haya dejado de recibir la droga inductora durante años. El objetivo es que con estos datos se seleccionen las drogas que tengan mayor probabilidad de ser activas para el nuevo esquema. No debe solicitarse test de resistencia si el tratamiento se ha interrumpido por más de 4 semanas.

## **ANTE UN FALLO TERAPÉUTICO SE PUEDEN PRESENTAR LAS SIGUIENTES SITUACIONES**

### **a) Paciente en fallo con ARVs disponibles**

A consecuencia de la aprobación y el uso de nuevas drogas como enfuvirtide, TPV, TMC 114, maraviroc, raltegravir, etravirina, el concepto de tratamiento de la falla ha cambiado, dado que hoy es posible lograr, usando estas drogas, que el paciente

alcanza niveles de CV indetectable, pese a extensas exposiciones previas a ARVs. Es crucial en este ámbito entender que un nuevo esquema tendrá éxito si dispone de al menos dos drogas activas (e idealmente tres), basadas tanto en el estudio de resistencia como en la historia individual de consumo de ARVs (B II).

El estudio TORO mostró que el porcentaje de pacientes sin exposición previa a LPV, que alcanzó menos de 400 copias, se duplicó de 30% a 60% cuando se usaba una nueva droga como enfuvirtide.

También el análisis combinado de los estudios RESIST 1 y 2, a 48 semanas, mostró que en los pacientes que nunca habían utilizado enfuvirtide y que recibieron TPV/r más enfuvirtide la tasa de respuesta (ITT/NC= F) fue de 58,5% vs. 21,6% en el comparador.

En la conferencia de la IAS 2007 en Sydney, los resultados presentados del estudio TITAN muestran que TMC 114/RTV era no solamente no inferior sino superior a LPV/r basados en el análisis ITT del punto final primario de supresión virológica a <400 copias/ml a la semana 48.

También aquí se presentaron los resultados de dos estudios, DUET-1 y DUET-2, que compararon etravirina, un nuevo INNTI, frente a placebo, ambos combinados con TMC 114/RTV y un régimen optimizado de INTI con o sin enfuvirtide. La proporción de pacientes con CV <50 copias/ml a la semana 24 para etravirina frente a placebo fue 56% vs. 39% ( $p = 0,005$ ), para el DUET-1, y 62% vs. 44% ( $p = 0,0003$ ), respectivamente, para el DUET-2.

En agosto de 2007 la FDA aprobó el uso de maraviroc, un antagonista del CCR5, a partir de los resultados a las 24 semanas de los estudios MOTIVATE 1 y 2. Los resultados a las 48 semanas fueron presentados en el CROI 2008, en Boston. Cerca del 43% de los pacientes en la rama de maraviroc una vez al día y el 46% en la rama de dos veces al día alcanzaron >50 copias/ml, mientras en la rama placebo únicamente el 17%. Igualmente, el aumento de CD4 fue significativamente más alto en las ramas de maraviroc (116 y 134 cél/mm<sup>3</sup> vs. 61 cél/mm<sup>3</sup>).

El inhibidor de la integrasa, raltegravir, fue aprobado por la FDA en octubre de 2007, según los resultados obtenidos en la semana 24 en los estudios BENCHMRK 1 y 2. Los resultados a la semana 48 fueron presentados en el CROI 2008, en Boston. Los datos de resistencia muestran una relativa alta incidencia de mutaciones de resistencia de la integrasa. A pesar de ser un agente potente, su barrera genética a la resistencia no parece ser muy alta, por lo que debe evitarse su uso en ausencia de otras drogas activas.

Es importante reiterar que hay que estar seguro de usar por lo menos una droga activa en el régimen de base en adición a los nuevos agentes raltegravir, maraviroc y etravirina.

### **b) Paciente en fallo sin ARVs disponibles**

Si dos drogas activas no están disponibles para conformar un nuevo esquema y el paciente está clínicamente estable o con CD4 moderadamente conservados, una opción puede ser proseguir con el mismo esquema hasta que nuevas alternativas estén disponibles. Sin embargo, debe señalarse que proseguir el tratamiento ARVs con CV detectable conlleva el riesgo de seleccionar nuevas mutaciones, así como la aparición de mutantes compensadores de la capacidad replicativa viral, el descenso de CD4 y el uso preferencial del correceptor CXCR4; todos estos marcadores de enfermedad avanzada.

Por otra parte, si el paciente tiene CD4 muy bajos y alto riesgo de progresión, es válido “rearmar” un esquema en la forma más racional que se pueda, aunque se tenga sólo una droga activa.

El uso del 3TC puede ser útil en este contexto, ya que puede afectar la replicación viral en forma negativa para el virus. Existe evidencia suficiente para desaconsejar el reciclado de los INNTI, NVP y EFV, dado el fenómeno de resistencia cruzada entre ellos. El etravirina no debe ser usado en combinación con 2 INTI sin la adición de drogas adicionales activas, sobre todo en pacientes con un tratamiento previo con resistencia a EFV o NVP. Esta puede ser utilizada en pacientes que hubieran fallado a INTI de primera generación, siempre que no se hubieran acumulado más de 2 mutaciones específicas para la misma. Debe destacarse que la mutación K103N, frecuentemente seleccionada por estas drogas, no afecta la actividad de etravirina.

A diferencia de los pacientes con opciones o con CD4 aceptables, el objetivo en estos pacientes es la preservación, en la medida de lo posible, de la inmunidad y la no progresión clínica.

En síntesis, el cambio de tratamiento debe evaluarse cuidadosamente, tomando en cuenta la historia de tratamiento del paciente, su estadio clínico, su nivel de CD4, la CV y la expectativa de adherencia al régimen propuesto.

### **ESQUEMAS SUGERIDOS PARA EL CAMBIO POR FRACASO TERAPÉUTICO**

Incluye el uso de dos nuevos INTI con un nuevo IP realizado con RTV (IP/r) o uno o dos nuevos INTI con un nuevo IP/r, combinados con un INNTI. No hay estudios que fundamenten el uso de dos IP, aunque esta práctica es relativamente frecuente en el fallo severo. Por otra parte, deberán tenerse en cuenta las interacciones medicamentosas entre los diversos IP, lo que genera incompatibilidades absolutas para algunas asociaciones.

Considerando la alta frecuencia de mutaciones comunes que generan resistencia cruzada entre los IP, la dosis de cada IP utilizado en la combinación debe ser aquella activa para ambas drogas (ver dosis más adelante). Así, no debe confun-

dirse con las minidosis utilizadas como refuerzos que logran alcanzar los niveles plasmáticos activos de un solo IP.

Luego de un segundo fallo, considerar el uso de TPV, TMC 114, etravirina, maraviroc, raltegravir y enfuvirtide, de acuerdo con los tests de resistencia y la determinación del tropismo para los inhibidores CCR5 (maraviroc).

Por su parte, en caso de que no pueda modificarse todo el régimen (situación que no es la ideal), debieran agregarse al menos dos nuevos agentes.

En todas estas situaciones, se deberán analizar las interacciones medicamentosas entre las drogas elegidas.

Habría que considerar la realización de un estudio de resistencia frente a cualquier fracaso terapéutico. Los datos que podrá aportar el estudio de resistencia muy probablemente permitirán:

1. Evitar el uso de drogas poco útiles, que conducirán rápidamente a un nuevo fallo.
2. Evitar el uso de mayor número diario de comprimidos, desconociendo incluso si el esquema es eficaz, lo que redundará en una mayor calidad de vida, mejor adherencia y menores posibilidades de intolerancia o toxicidad.

**TABLA 1.** Esquemas sugeridos ante fracaso terapéutico

Régimen anterior	Régimen alternativo
<b>1° fracaso: Realizar test de resistencia</b>	
- Paciente con biterapia (no recomendado en la actualidad)	2 nuevos INTI + 1 IP <sup>1</sup> <b>realzado con RTV</b> (A II)
- Paciente con triterapia	
Régimen que contiene INNTI <sup>2</sup>	2 nuevos INTI + 1 IP <sup>1</sup> <b>realzado con RTV</b> (A II)
Régimen que contiene IP <sup>2</sup>	2 nuevos INTI + 1 IP <sup>1</sup> (A II) <b>realzado con RTV</b> 2 nuevos INTI + 1 INNTI + 1 nuevo IP <b>realzado con RTV</b> (A, II) Si <b>no</b> se cuenta con test de resistencia: 2 nuevos INTI + 1 nuevo IP/r + 1 INNTI
Régimen con 3 INTI <sup>2</sup>	2 nuevos INTI + IP/r (A III) 1 ó 2 INTI + 1 INNTI + IP/r (C II) 1 INNTI + IP/r (C III)
<b>2° fracaso: Efectuar test de resistencia genotípico o fenotípico</b>	
Fracaso a regímenes con las tres clases de drogas (INTI, INNTI e IP)	<b>Basar cambios en test de resistencia; modificar al menos con la incorporación de dos drogas activas o todo el régimen (B II)</b> Más de 1 INTI (en base al estudio de resistencia) + 1 nuevo IP/r (en base al estudio de resistencia) +/- enfuvirtide (B II) + 3TC

*El IP debe, en estos casos, ser prescripto con la dosis de refuerzo de RTV correspondiente (ver tabla de combinaciones). 2. Si la potencia de la combinación fuera incierta, disponiendo siempre de un test de resistencia, debera agregarse una o más de las nuevas drogas disponibles.*

Deben considerarse las modificaciones de dosis requeridas –en razón de las interacciones conocidas–, cuando se combinen dos IP entre sí, o uno o dos IP con un INNTI, o con las nuevas drogas disponibles.

## ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

### **CAMBIO TARV**

- *Se reordenó el documento.*
- *No se alteraron los contenidos.*
- *Se modificó el criterio de fallo virológico.*
- *Ante el fallo se agrega la utilización de las nuevas drogas.*
- *Se modificó la tabla de opciones terapéuticas.*

### **CRITERIOS DE FALLO VIROLÓGICO**

- *Presencia de carga viral detectable en determinaciones consecutivas (tras haberse logrado niveles no detectables previos).*
- *No alcanzar carga viral <50 copias/ml después de 24 semanas de TARV, dependiendo de la CV inicial.*
- 

*Si se dispusiera de determinación de CV al mes, esta debería haber descendido por lo menos 1 log.*

## ■ Lecturas recomendadas

Arribas J, Pulido F, Delgado R, Cabrero E, Cepeda C et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: forty eight week results of a randomized, controlled, open label, clinical trial (OK04 Study). OK04 Study THLB0203 IAC Toronto 2006

Cahn P, Hicks C et al., 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, Ireland, 17-20 November 2005. Abstract No. PS3/8.

Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: A randomized pilot study (E-184V study). AIDS. 2006;20:795-803.

Clotet B, Bellos N, Molina JM et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: A pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. Lancet 2007;369:1169-1178.

Cooper DA, Gatell J, Rockstorff J et al. 48-week results from BENCMRK 1, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV-1. CROI 2008, Boston. Abstract 789.

Deeks S. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (Na-ACCORD) of the IeDEA. Trends in second virologic failure and predictors of subsequent mortality among ART-experienced patients: North American experience. CROI 2008, Boston. Abstract 41.



Gallant J, Pozniak A, DeJesus E, Arribas J, Campo R, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/3TC (CBV) and EFV through 96 weeks in antiretroviral treatment-naïve patients TUPE0064, IAC, Toronto 2006.

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 10 Oct 2007 y 29 Jan, 2008, page 32-37.

Gulick R. ACTG 5211: Phase II study of the safety and efficacy of vicriviroc (VCV) in HIV + treatment-experienced subjects: 48-week results. IAS 2007, Sydney. Abstract TUAB102.

Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, Thompson MA, Carpenter CC, Tsihli MA, Gazzard BG, Gatell JM, Hirsch MS, Katzenstein DA, Richman DD, Vella S, Yeni PG, Volberding PA; International AIDS Society-USA panel. Treatment for Adult HIV Infection 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2006;296(7):827-843.

Hardy D, Reynes J, Konourina I et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE studies. CROI 2008, Boston. Abstract 792.

Haubrich et al. IDSA 2005. Abstract 785.

Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B et al. DUET-1: week 48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of etravirine (ETR; TMC125) versus placebo in 612 treatment-experienced HIV-1-infected patients. CROI 2008, Boston. Abstract 790.

Johnson M, Campbell T, Clotet B et al. DUET-2: week 48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 versus placebo in 591 treatment-experienced HIV-1-infected patients. CROI 2008, Boston. Abstract 791.

Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo F, Mendo F, Ratanasuwana W et al. Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naïve HIV-1 infected patients. THLB0214, Toronto, 2006.

Martínez E, Arnaiz J, De Lazzari E, Cruceta A, Gatell J, and NEFA Study Team. 3-year final results of a simplification trial with nevirapine, EFV, or ABC as substitutes of protease inhibitors in patients with HIV infection (The NEFA Study). Hosp Clin, Barcelona, Spain.

Nunes, MS, Oliveira MMTB, Almeida JH, Pilotto JE Ribeiro JC et al. 48-week efficacy and safety results of simplification to single agent LPV/ritonavir (LPV/r) regimen in patients suppressed below 80 copies/mL on HAART - the KalMo study E.P.TUAB0103 IAC Toronto 2006.

Peterson M, van der Laan M et al. Long-term consequences of the delay between virologic failure of HAART and regimen modification: A prospective cohort study. CROI 2008, Boston. Abstract 798.

Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2008).

Reeves J, Han D, Wilkin T et al. An enhanced version of the Trofile HIV co-receptor tropism assay predicts emergence of CXCR5 use in ACTG5211 vicriviroc trial samples. CROI 2008, Boston. Abstract 869.

Saag M, IVE P, Heera J et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc vs efavirenz, both in combination with Combivir (ZDV/3TC) for the treatment of antiretroviral naïve patients infected with R5 HIV 1: week 48 results of the MERIT study. IAS 2007, Sydney. Abstract WESS104.

Schackman B, Scout C et al. Potential risks and benefits of HIV treatment simplification: A simulation model of proposed clinical trial. Clin Infect Dis 2007;45:1062-1070.

Solomon A, Lane N, Wightman F, Gorry PR, Lewin SR. Enhanced replicative capacity and pathogenicity of HIV-1 isolated from individuals infected with drug-resistant virus and declining CD4+ T-cell counts. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40:140-148.

Zingman B, Soleiman J, DeJesus et al. Vicriviroc, a next generation CCR5 antagonist, exhibits potent, sustained suppression of viral replication in treatment-experienced adults: VICTOR-E1 48-week results. CROI 2008, Boston, Abstract 39LB.





## Utilidad e interpretación de los tests de resistencia

IX

Jorge Benetucci, Alejandro Petroni,  
Horacio Salomón, Gabriel Deluchi

La aparición de resistencia a los ARVs es un fenómeno que ocurre, fundamentalmente, por mutaciones genéticas que se producen durante la replicación viral. Estas mutaciones generan una menor sensibilidad del virus ante determinado ARV o grupo de ARVs, sin que ello signifique, necesariamente, una falta absoluta de respuesta a dicha/s droga/s. En muchos casos, el virus necesita de una suma de mutaciones para lograr ser resistente a un fármaco. Es así que es inútil intentar interpretar cada mutación *per se*. Es necesario ver el conjunto de mutaciones del virus para poder inferir su respuesta frente a las distintas drogas. Para aumentar la complejidad del problema, es bien sabido que muchas de las cepas resistentes tienen una menor capacidad replicativa, por lo cual no siempre se verán expresadas en los estudios que se realicen a tal fin. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de que una mutación se mantenga en el tiempo a pesar de no aparecer en un estudio posterior.

Existen dos tipos de estudios de resistencia: *el genotípico y el fenotípico*.

*Los estudios genotípicos*, como su nombre bien lo indica, buscan determinar las mutaciones puntuales que ocurran en fragmentos del ADN viral, que se obtienen por técnicas de secuenciación nucleotídica, y son estudiados a través de reacción en Proteína C Reactiva (PCR) con cebadores específicos o por hibridación diferencial.

*En el estudio fenotípico* se aísla y amplifica el virus y luego se infectan células con cantidad constante de virus y cantidades decrecientes de drogas. Finalmente, se determina el IC50 (concentración de droga requerida para inhibir la replicación viral en un 50%), ya sea por determinación de Ag p24 o midiendo la actividad de la transcriptasa reversa en sobrenadante de cultivo.

Ambas técnicas, la genotípica y la fenotípica, tienen sus ventajas y sus limitaciones. La Tabla 1 intenta describir en forma sucinta las características de una y otra.

**TABLA 1.**

Genotipificación	Fenotipificación
Técnicamente más simple	Técnicamente más compleja
Más rápida	Más lenta
No estandarizada	No estandarizada
Más sensible (permite detectar algunos perfiles de resistencia más precozmente)	Pueden seleccionarse variantes virales que no representan la mayoría de las presentes
Sólo refleja sensibilidad de la/s cuasispecie/s predominante/s (>30%)	Permite determinar la influencia de mutaciones múltiples
Más económicos	Más caros

En la actualidad, se utiliza fundamentalmente el test de genotipificación, al que se le agrega el "fenotipo virtual". Este fenotipo es simplemente una conjetura del fenotipo resultante frente a las mutaciones halladas, y se obtiene de enfrentar el genoma viral estudiado con miles de otros genomas virales de fenotipo conocido, compilados en una base de datos.

## INDICACIONES E INTERPRETACIÓN

### I. USO DEL ENSAYO DE RESISTENCIA EN ADULTOS, ADOLESCENTES Y NIÑOS MAYORES DE 1 AÑO

#### 1. Pacientes vírgenes de TARV (naïve)

*a. Infección aguda/reciente:* El ensayo de resistencia **está recomendado** en personas con infección por HIV aguda, o reciente (<6 meses), aun cuando se decida postergar el inicio del TARV (A II).

La transmisión de cepas resistentes a drogas está muy bien documentada y ha sido asociada a respuesta virológica subóptima al inicio del TARV. La probabilidad de que un paciente adquiera un virus resistente a las drogas está relacionada a la prevalencia de resistencia a drogas en individuos comprometidos con comportamientos de alto riesgo en una comunidad. En los Estados Unidos de América y Europa, estudios recientes sugieren que el riesgo de transmisión de un virus resistente a por lo menos una droga ARV está en el rango 6%-16%, con 3%-5% de transmisión de virus con sensibilidad disminuida a más de una clase de drogas. En la Argentina, estudios recientes muestran una prevalencia del 7%-9% en población recientemente infectada, con 0,8% de transmisión de virus resistentes



a tres clases de drogas. Aun cuando se haya decidido diferir el inicio del TARV, el período de una infección reciente constituye el mejor momento para tener una muestra lo más representativa posible de la/s cepa/s contagiante/s, por lo cual un ensayo de resistencia realizado en dicho período podría ser aún de gran utilidad para optimizar la respuesta virológica de futuros TARV. Por lo tanto, en estos casos **se recomienda** realizar un ensayo de resistencia, siendo preferible un ensayo genotípico por la mayor rapidez en la obtención del resultado (A II). Si no se pudiera hacer el ensayo, es recomendable tomar una muestra de plasma lo antes posible y almacenarla convenientemente hasta que se pueda realizar.

*b. Infección crónica:* El ensayo de resistencia **puede ser considerado** en personas con infección crónica por HIV antes de iniciar la terapia (C III).

Con el tiempo, en ausencia de TARV, la proporción de variantes virales resistentes puede disminuir por debajo del límite de detección de un ensayo de resistencia estándar (15%-20%), si bien puede existir aún riesgo de fracaso terapéutico al iniciar el TARV. Por lo tanto, la utilidad clínica del ensayo de resistencia en pacientes *naive* con infección crónica es menor que en infección aguda. El ritmo en que las mutaciones asociadas a resistencia transmitidas reversion a variantes sensibles (*wild-type*) no ha sido totalmente delineado. Sin embargo, ciertas mutaciones presentes en el momento de la transmisión pueden ser suficientemente estables como para ser detectadas varios años después de la infección. Ningún estudio prospectivo ha tratado el tema de si el ensayo de resistencia realizado previamente al inicio de la terapia otorga beneficios en esta población. Sin embargo, hay datos limitados de varios estudios, aunque no de todos, que sugieren respuestas virológicas subóptimas en individuos con mutaciones basales. En Buenos Aires, Argentina, dos estudios muestran una baja prevalencia (4%, aproximadamente) de mutaciones asociadas a resistencia en pacientes *naive* con infección crónica. Si bien un análisis de costo-beneficio del ensayo de resistencia genotípico realizado en forma temprana sugiere que se debe realizar un ensayo basal en esta población, en Argentina no se realizaron aún estudios de este tipo. Por lo tanto, **se debería considerar** el ensayo de resistencia antes de iniciar la terapia en personas con infección crónica, con la recomendación de realizar lo más temprano posible, debido a la probabilidad potencialmente mayor de detectar las mutaciones asociadas a resistencia transmitidas durante la infección. En este caso, también se prefiere un ensayo genotípico (C III). Si se decide no hacer el ensayo, es recomendable tomar una muestra de plasma lo antes posible y almacenarla convenientemente para futuros estudios.



## 2. Pacientes con fracaso virológico

El ensayo de resistencia **está recomendado** en el caso de fracaso virológico, mientras el paciente está bajo TARV (A II). **Debería considerarse** si el paciente suspendió la terapia dentro de las 4 semanas previas (C III) y **no debería solicitarse** si el paciente suspendió el TARV hace más de 4 semanas (E III). En estas situaciones, podría ser útil reiniciar con el mismo TARV y solicitar el estudio de resistencia 6-8 semanas después, teniendo siempre en cuenta el riesgo de demorar el inicio del nuevo régimen. Se entiende por fracaso virológico: a) la presencia de CV detectable en determinaciones consecutivas después de haber logrado valores indetectables (<50 copias/ml), o bien, b) la incapacidad de alcanzar una CV <50 copias/ml a las 24 semanas de iniciado el TARV, dependiendo del valor de la CV inicial. Si se dispusiera de una CV al mes de iniciado el tratamiento, ésta debería haber descendido por lo menos 1 log (A II).

Los ensayos de resistencia son útiles como guía en la toma de decisiones para pacientes que experimentan fracaso virológico mientras continúan con su TARV. La información prospectiva que apoya la utilidad del ensayo de resistencia en la práctica clínica deriva de estudios donde el ensayo fue evaluado en casos de falla virológica. Estos estudios incluyen ensayos genotípicos, fenotípicos o ambos. En general, estos estudios indicaron que se incrementó la respuesta virológica cuando se utilizaron los resultados de los ensayos de resistencia para guiar el cambio de terapia, con respecto a la respuesta observada cuando el cambio fue orientado sólo por criterio clínico. De esta manera, el ensayo de resistencia parece ser una herramienta útil para seleccionar drogas activas cuando se cambian los regímenes ARVs en casos de fracaso terapéutico, al menos en términos de la respuesta virológica temprana al régimen de rescate. Este ensayo también puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con reducción subóptima de la CV.

Con respecto a la interpretación del ensayo de resistencia, es importante destacar que en el TARV combinado el fracaso virológico está asociado, en algunos pacientes, a resistencia a uno solo de los componentes del régimen. En esta situación, sería posible sustituir drogas individuales del régimen en fracaso, aunque este concepto requiere validación clínica. No existe una "fórmula universal" para el manejo del fracaso terapéutico, sino que el esfuerzo debe estar orientado a dilucidar las causas del fracaso, individualizando los cambios en la terapia. A partir del segundo fracaso (inclusive), la utilización del fenotipo virtual facilita la interpretación del estudio.

## II. USO DEL ENSAYO DE RESISTENCIA EN MUJERES EMBARAZADAS (VER CAPÍTULO 1)

En las mujeres embarazadas, el propósito del TARV es reducir la CV por debajo del límite de detección, para el beneficio de la madre y el hijo.

Como caso particular de fracaso virológico, el ensayo está **recomendado** en mujeres embarazadas con nivel detectable de CV, que estén bajo TARV (A II). La prevención óptima de la transmisión perinatal puede requerir el inicio de la terapia antes de tener disponible el resultado del ensayo de resistencia.

El ensayo de resistencia **debería considerarse** en todas las mujeres embarazadas antes de iniciar la terapia, en particular, en aquellas que han recibido profilaxis para la prevención de la transmisión vertical (TV) en embarazos anteriores (C III).

## III. USO DEL ENSAYO DE RESISTENCIA EN NIÑOS MENORES DE 1 AÑO

En niños recién diagnosticados menores de 1 año, **está recomendado** el ensayo de resistencia debido a la alta prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia observada en esta población (A III).

---

### ■ OBSERVACIÓN

En todos los casos anteriores, el ensayo de resistencia **no es aconsejable** en personas con CV menor a 1.000 copias/ml, ya que la amplificación del virus es poco probable (D III).

---

### ■ CONCLUSIONES

El ensayo de resistencia **está recomendado** en personas con infección por HIV aguda, o reciente (<6 meses), aun cuando se decida postergar el inicio del TARV. Si no se pudiera hacer el ensayo, es recomendable tomar una muestra de plasma lo antes posible y almacenarla convenientemente hasta que se pueda realizar (A II).

El ensayo de resistencia **debe ser considerado** en personas con infección crónica por HIV, antes de iniciar la terapia (C III). Si se decide no hacer el ensayo, es recomendable tomar una muestra de plasma lo antes posible y almacenarla convenientemente para futuros estudios.

En caso de pacientes con fracaso virológico, el ensayo de resistencia **está recomendado** mientras están en TARV (A II). **Debe ser considerado** si la suspensión del

mismo se realizó dentro de las cuatro semanas previas (C III) y **no debe solicitarse** si la suspensión es mayor de cuatro semanas (E III).

El ensayo de resistencia **está recomendado** en mujeres embarazadas que están bajo TARV y presentan nivel detectable de CV (A II) y **debería considerarse** antes de iniciar el TARV (C III).

El ensayo de resistencia **está recomendado** en niños menores de 1 año (A III).

El ensayo de resistencia **no es aconsejable** en personas con CV menor de 1.000 copias/ml, ya que la amplificación del virus es poco probable (D III).

## ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

### **USO DEL ENSAYO DE RESISTENCIA EN ADULTOS, ADOLESCENTES Y NIÑOS MAYORES DE 1 AÑO**

#### **1. PACIENTES NAIVE**

- *Recomendado en personas con infección por HIV aguda, o reciente (<6 meses), aún cuando se decida postergar el inicio del TARV. Si no se pudiera hacer el ensayo, es recomendable tomar una muestra de plasma lo antes posible y almacenarla convenientemente hasta que se lo pueda realizar (A II).*
- *Considerado en personas con infección crónica por HIV, antes de iniciar la terapia (C III). Si se decide no hacer el ensayo, es recomendable tomar una muestra de plasma lo antes posible y almacenarla convenientemente para futuros estudios.*

#### **2. PACIENTES CON FRACASO VIROLÓGICO**

- *Recomendado en pacientes con fracaso virológico mientras están en TARV (A II).*
- *Debe ser considerado si la suspensión del mismo se realizó dentro de las cuatro semanas previas (C III) y no debe solicitarse si la suspensión es mayor a cuatro semanas (E III).*
- *Recomendado en mujeres embarazadas que están bajo TARV y presentan nivel detectable de carga viral (A II) y debería considerarse en todas las mujeres embarazadas antes de iniciar la terapia, en particular, en*

*aquellas que han recibido profilaxis para la prevención de la TV en embarazos anteriores (C III).*

- *Recomendado en niños <1 año (A III).*
- *No es aconsejable en personas con carga viral <1.000 copias/ml, ya que la amplificación del virus es poco probable (D III).*

## Lecturas recomendadas

- Agosti MR, Vignoles M, García MK et al. Transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana y resistencia a las drogas ARVs. VI Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología; 2006; Mar del Plata, Argentina (abstract 202).
- Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. AIDS 2000;14:F83-F93.
- Cane P, Chrystie I, Dunn D, et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: Multicentre observational study. BMJ 2005;331:1368.
- Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: A randomized study (ARGENTA). AIDS 2002;16:369-379.
- Cohen CJ, Hunt S, Senson M, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. AIDS 2002;16:579-588.
- Department of Health and Human Services, Estados Unidos de América. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, enero 29, 2008, disponible en <http://AIDSinfo.nih.gov>.
- Descamps D, Flandre P, Calvez V et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Triège (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. JAMA 2000;283:205-211.
- Dilernia DA, Lourtou L, Gomez M et al. Drug-resistance surveillance among newly HIV-1 diagnosed individuals in Buenos Aires, Argentina. AIDS 2007;21:1355-1360.
- Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet 1999;353:2195-2199.
- Geretti AM. Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug-naïve persons. Curr Opin Infect Dis 2007;20:22-32.
- Guías clínicas para el tratamiento y seguimiento de adultos infectados por el VIH en Europa. European AIDS Clinical Society ([http://www.eacs.eu/guide/Spanish%20Guidelines\\_1%20July08.pdf](http://www.eacs.eu/guide/Spanish%20Guidelines_1%20July08.pdf)), versión 3 de junio de 2008.
- Havir DV, Hellmann NS, Petropoulos CJ et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. JAMA 2000; 283:229-234.
- Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. Clin Infect Dis 2008;47:266-285.
- Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. N Engl J Med 2004;351:229-240.
- Kijak GH, Pampuro SE, Avila MM, et al. Resistance profiles to antiretroviral drugs in HIV-1 drug-naïve patients in Argentina. Antivir Ther 2001;6:71-77.



- Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: A randomized trial. *AIDS* 2002;16:727-736.
- Novak RM, Chen L, MacArthur RD et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment naive patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:468-474.
- Patterson P, Krolewiecki A, Vázquez L et al. Frequency distribution of mutations in HIV-1 subtypes B and BF in treatment-naïve patients from Argentina. XVII<sup>th</sup> International AIDS Conference; 2008; Mexico DF, Mexico (abstract TUPE0021).
- Petroni A, Deluchi G, Lopardo G et al. HIV resistance surveillance on recently infected drug-naive patients from Argentina. XVII<sup>th</sup> International AIDS Conference; 2008; Mexico DF, Mexico (abstract TUPE0073).
- Petroni A, Deluchi G, Pryluka D, et al. Update on primary HIV-1 resistance in Argentina: Emergence of mutations conferring high-level resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in drug-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:506-510.
- Petroni A, Maranzana A, Deluchi G et al. Case report: Transmission of a three-drug-class resistant variant of HIV-1 to a naive patient in Argentina. XVII<sup>th</sup> International AIDS Conference; 2008; Mexico DF, Mexico (abstract CDB0180).
- Pillay D, Bhaskaran K, Jurriaans S et al. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS* 2006;20:21-28.
- Primer Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, noviembre 2006.
- Saag MS, Cahn P, Raffi F et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: A randomized trial. *JAMA* 2004;292:180-189.
- Sax PE, Islam R, Walensky RP et al. Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1316-1323.
- Tural C, Ruiz L, Holtzer C et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: The Havana trial. *AIDS* 2002;16:209-218.
- Vandamme AM, Sonnerborg A, Ait-Khaled M et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir Ther* 2004;9:829-848.
- Vignoles M, Barboni G, Agosti MR et al. High frequency of primary mutations associated with antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. *Antivir Ther* 2007;12(7):1133-1137.
- Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P et al. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis* 1999;179(3):717-720.
- Vray M, Meynard JL, Dalban C et al. Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS 088). *Antivir Ther* 2003; 8(5):427-434.
- Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE et al. Long term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: Results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis* 2004;38(5):723-730.
- Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: Implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005; 192(6):958-966.
- Wheeler W, Mahle K, Bodnar U et al. Antiretroviral drug-resistance mutations and subtypes in drug-naive persons newly diagnosed with HIV-1 infection, United States, March 2003 to October 2006. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2007; Los Angeles, Estados Unidos (abstract 648).

## Suspensión de TARV

X

*Sergio Lupo, Carlos Zala, Jorge Contarelli*

La suspensión del TARV constituye una estrategia que se considera con alguna frecuencia en diferentes situaciones. Algunas han sido evaluadas en ensayos clínicos y otras no. Las que han sido evaluadas se encuentran relacionadas con:

- A. Luego de un lapso variable de tratamiento iniciado durante la infección aguda (ver sección correspondiente).
- B. En la infección crónica las interrupciones del TARV exploraron dos instancias: 1) la “autoinmunización”, con el objetivo de promover el control inmunológico de la replicación viral; y 2) la reducción de la exposición a los ARVs con la consiguiente disminución de los riesgos de toxicidad y costos asociados al tratamiento. Estudios recientes examinaron la interrupción estructurada del tratamiento utilizando como guía el recuento de CD4 o un intervalo de suspensión predeterminado.

### *Estudios clínicos:*

- En el estudio SMART, con 5.472 pacientes seguidos durante un promedio de 15 meses, la suspensión del TARV se realizaba cuando los CD4 superaban las 350 cél/ml, y se reiniciaba cuando disminuían a menos de 250 cél/ml. Éste mostró no ser seguro, ya que aumentó el riesgo de progresión, se presentaron complicaciones severas a nivel cardiovascular, hepático y renal, y se incrementó la mortalidad, en comparación con la rama control, donde los pacientes continuaban bajo TARV. Una explicación posible para estas complicaciones es que el aumento de la replicación viral durante la suspensión de tratamiento produciría alteraciones biológicas (aumento de interleucina 6 y dímero D) que induzcan inflamación y disfunción endotelial. Estos datos concuerdan con otro estudio similar, el STACATTO.
- En el estudio TRIVACAN, la estrategia de suspensión resultó ser menos segura que la continuidad, con aumento de la morbilidad, fundamentalmente por com-

plicaciones bacterianas en pacientes que presentaban CD4 200-500 cél/ml. Por las razones citadas, ambos estudios fueron interrumpidos prematuramente.

- Dos estudios aleatorizados, con menor número de pacientes, el BASTA (69 pacientes seguidos durante 64 semanas) y otro realizado por el *HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaborative*, con 74 pacientes, no demostraron problemas de seguridad.
- Otros estudios publicados recientemente no demostraron beneficios con la estrategia de suspensión del tratamiento, aunque los riesgos de progresión fueron bajos en pacientes con nadir de CD4 >200 cél/ml y reiniciación de tratamiento con CD4 inferiores de 350 cél/ml.

**Conclusión: La interrupción estructurada del TARV no es recomendada en la práctica clínica.**

- C. En el fracaso virológico con variantes virales multirresistentes, la suspensión temporaria del tratamiento ha intentado favorecer la reversión a variantes virales susceptibles y en consecuencia optimizar la respuesta virológica a un nuevo régimen. Varios estudios recientes han demostrado que la interrupción del tratamiento durante el fracaso virológico no aporta beneficio a largo plazo, y que, por el contrario, puede asociarse a graves complicaciones secundarias a la progresión de la enfermedad.
- Cuatro ensayos clínicos aleatorizados, que incluyeron entre 41 y 270 pacientes en fracaso virológico a múltiples clases de drogas y con virus multirresistentes, evaluaron la estrategia de una interrupción del tratamiento previo al inicio de un nuevo régimen versus el cambio inmediato de terapia con un tratamiento alternativo guiado por un test de resistencia. El intervalo de interrupción de la terapia fue de entre 8 y 16 semanas según el estudio, y los pacientes recibieron TARV con un promedio de 3-7 drogas. La CV plasmática al comienzo de la terapia de rescate fue entre 4,3 y 5 log<sub>10</sub>.

Con la excepción de un estudio que evaluó un tiempo de suspensión de TARV de 8 semanas, la proporción de pacientes que alcanzaron niveles indetectables de CV y mejoraron el recuento de CD4, luego de iniciar un esquema terapéutico optimizado, no mostró diferencias significativas entre quienes interrumpieron versus los que continuaron los ARVs de esquema previo. Sin embargo, en el estudio que incluyó el mayor número de pacientes (270) la progresión de la enfermedad o muerte fue significativamente mayor en los pacientes que interrumpieron el TARV (22/138) versus aquellos que lo continuaron (12/132) ( $p = 0,01$ ).

**Conclusión:** La interrupción de tratamiento no está recomendada como parte de una estrategia de rescate en pacientes con fallo múltiple.

## ■ INTERRUPCIÓN DE TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

Existen otras situaciones aún no evaluadas en ensayos clínicos que pueden requerir la suspensión del TARV.

- A. *Toxicidad grave:* Se refiere a los casos de acidosis láctica, citopenias y hepatotoxicidad grave. La manifestación de toxicidad puede ser específica a una de las drogas del esquema (por ejemplo anemia por AZT), en cuyo caso se puede reemplazar la droga causal por otra con diferente perfil de toxicidad. En otros casos la toxicidad es inespecífica, ya que no se puede precisar cuál de ellas es la responsable del problema; o puede ocurrir que los componentes del esquema sumen o potencien sus efectos tóxicos. En tal caso, deben suspenderse todos los componentes del régimen terapéutico simultánea o sucesivamente, en función de su vida media, y reintroducirse luego de la resolución o mejoría de la toxicidad (ver primer comentario).
- B. *Tratamiento de coinfecciones:* En caso de coinfección con TBC, pueden ocurrir interacciones entre ambos tratamientos que afecten negativamente la eficacia de uno o ambos tratamientos. En el caso de interacciones farmacológicas asociadas al tratamiento de coinfecciones, debe considerarse iniciar o reiniciar la terapia ARV con base en las condiciones clínicas e inmunológicas del sujeto (ver capítulo de interacciones).

Finalmente, los pacientes coinfectados con el virus de la HBV, que suspendan su tratamiento con 3TC, FTC o TDF, deben ser cuidadosamente monitoreados por el riesgo a presentar una exacerbación de su hepatitis que, en algunos casos, puede ocasionar daño hepático grave.

- C. *Profilaxis de la TV en mujeres que no tienen criterios de inicio de TARV:* Las mujeres embarazadas HIV reactivas que iniciaron TARV en el embarazo con el único objetivo de disminuir la TV pueden suspender el TARV luego del parto. Si el esquema terapéutico contiene medicamentos con vida media diferente, se debe tener en cuenta lo señalado en el primer comentario. Se comprobó la emergencia de mutaciones de resistencia a la NVP en el puerperio en mujeres que recibieron aun una dosis única del fármaco.
- D. *“Fatiga” al TARV:* Es el caso de pacientes que solicitan una interrupción del TARV por “fatiga al TARV” y desean unas vacaciones de la terapéutica. Deben ser aconsejados claramente sobre los riesgos asociados a la progresión de la

enfermedad (eventos **definidores de SIDA**), de complicaciones cardiovasculares, hepáticas y renales (eventos serios **no definidores de SIDA**) y de la **mayor posibilidad de transmisión del HIV**.

- E. *Otras*: Existen otras situaciones, como la presencia de una enfermedad intercurrente (pancreatitis, gastroenteritis) o la indicación de una cirugía, donde es necesario evitar la ingesta oral, motivo por el cual se requiere la suspensión del TARV. Asimismo, puede darse el caso de que alguna o varias de las medicaciones del esquema de tratamiento del paciente no se encuentren disponibles.

Cuando la interrupción puede ser anticipada (cirugía programada) se debe evaluar cuidadosamente la vida media de los componentes del esquema y la necesidad de la toma de los mismos con alimentos para una mejor absorción.

En estos casos, se pueden presentar las siguientes variantes:

- Los componentes del TARV tienen vida media similar y no requieren la toma simultánea de alimentos para una mejor absorción. En este caso, se pueden suspender simultáneamente o administrar todos juntos con un sorbo de agua, si la situación lo permite.
- Los componentes del TARV tienen vida media similar, requieren la toma simultánea de alimentos para una mejor absorción, pero tienen contraindicado el ingreso de líquidos y sólidos por vía oral. En este caso, se deben suspender simultáneamente todos los componentes del TARV.
- Los componentes del TARV tienen vidas medias diferentes. Tener en cuenta lo señalado en el primer comentario.

**Conclusión:** En estas situaciones, la interrupción del TARV deberá ser evaluada caso por caso y monitoreada cuidadosamente a intervalos frecuentes.

## COMENTARIOS A TENER EN CUENTA

- Si los componentes del TARV tienen vida media similar, las drogas pueden ser suspendidas simultáneamente y readministradas de igual forma cuando las razones de la suspensión hayan cesado. Si los componentes del TARV contienen drogas de vida media diferente, más larga como EFV o NVP, que puedan persistir en niveles sanguíneos subóptimos durante una a tres semanas, con riesgo de seleccionar variantes virales resistentes, se recomienda interrumpir los INNTI y mantener los INTI por algunos días más (el intervalo óptimo se desconoce), o introducir un IP, y luego de asegurarse de que también se logra supresión viral, suspender todos los componentes a la vez. En caso de reintro-

- ducirse la NVP, luego de una suspensión prolongada (mayor de dos semanas) se administrará a dosis de 200 mg por día durante 14 días, seguidos por la dosis plena de 400 mg diarios.
2. Es aconsejable, cuando se suspende el TARV, un seguimiento clínico y de laboratorio estricto.
  3. Se le debe informar al paciente que cuando se interrumpe el TARV la CV aumentará y existirá un mayor riesgo de transmisión del HIV.

## ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

### **SUSPENSIÓN DE TARV**

- *La interrupción estructurada de la terapia de TARV no es una práctica recomendada actualmente.*
- *La interrupción de TARV no está recomendada como parte de una estrategia de rescate en pacientes con fallos múltiples.*
- *Suspender por:*
  - *Toxicidad de uno de los componentes o de la asociación.*
  - *Tratamiento de coinfecciones (ver sección correspondiente).*
  - *Fatiga al tratamiento.*
    - *Desaconsejar por los riesgos de transmisión, progresión y eventos graves no oportunistas.*
- *Profilaxis de la transmisión vertical en mujeres que no tienen criterios de inicio de TARV, luego del parto.*
- *Si la vida media es diferente (NVP, EFV), se debe suspender el esquema secuencialmente.*
- *Si los ARV tienen vida media similar deben ser suspendidos simultáneamente.*

## ■ Lecturas recomendadas

Benson C. Structured treatment interruptions-new finding. *Top HIV Med* 2006;14:107-111.

Bessesen M, Ives D, Condeay L et al. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1032-1035.

Calmy A et al. HIV activates markers of cardiovascular risk in a randomized treatment interruption trial: STACCATO. Fifteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 140, 2008.

- Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis*, 2005;40(4):594-600.
- Cunningham CK, Chaix ML, Sullivan JL. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: A substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. *J Infect Dis* 2002;186(2):181-88.
- Danel C, Moh R, Minga A et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): A randomised trial. *Lancet* 2006;367(9527):1981-1989.
- Eshleman SH, Guay LA, Mwatha A, Brown ER, Cunningham SP, Musoke P, Mmiro F, Jackson JB. Characterization of nevirapine resistance mutations in women with subtype A vs. D HIV-1 6-8 weeks after single-dose nevirapine (HIVNET 012). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(2):126-130.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agent in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. October 10, 2006.
- Hammer SM, Saag MS, Schechter M et al. Treatment for Adult HIV Infection. 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2006;296(7):827-843.
- Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay LA, Musoke P, Mucana M, Fowler MG, Mofenson LM, Mirochnick M, Mmiro F, Eshleman SH. Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *AIDS* 2000;14(11): F111-F115.
- Kuller L et al. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV. Fifteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 139, 2008.
- Lyons F, Coughlan S, Byrne C et al. Emergence of genotypic resistance in HIV-1- infected pregnant taking HAART to reduce mother-to-child transmission of HIV-1-. 11th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. February 24-28, 2002. San Francisco, CA. Abstract 892.
- Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: A controlled, prospective trial. *AIDS* 2004. 18(3):439-446.
- Mc Cance-Katz EF, Rainey PM, Smith P et al. Drug interactions between opioids and antiretroviral medications: Interaction between methadone, LAAM, and nelfinavir. *AM J Addict* 2004;13(2):163-180.
- Pogány K, van Valkengoed IG, Prins JM et al. Effects of active treatment discontinuation in patients with a CD4+ T cell nadir greater than 350 cells/ml<sup>3</sup>: 48 week treatment interruption in Easly Staters Netherlands Study (TRIESTAN). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(4):395-400.

# **Recomendaciones para el uso de agentes ARVs en mujeres embarazadas e infectadas por HIV y en la prevención de la transmisión perinatal**

XI

*Miriam Bruno, Adriana Durán, Mariana Ceriotto*

La TV es el modo dominante de adquisición de la infección por HIV en los niños. En la Argentina, la prevalencia en las embarazadas es de 0,32%, con diferencias regionales. Los casos de SIDA pediátricos notificados corresponden al 6,5% del total de casos acumulados y al 1,4% de los casos de 2006. En los nuevos diagnósticos informados en el año 2006-2007, el 3,4% son por TV, que podría estar relacionada con la captación del niño en los primeros años de la vida y los diagnósticos tardíos en el embarazo o puerperio. La tasa de incidencia de HIV por TV ha disminuido significativamente en los últimos años, con una tasa de 2,04/10.000 nacidos vivos en el año 2005, 50% menor que en el año 1996.

## **■ PRINCIPIOS GENERALES PARA EL USO DE ARVs EN EL EMBARAZO**

### **LA EVALUACIÓN INICIAL DE LA MUJER EMBARAZADA INCLUIRÁ**

Recuento de CD4, CV, historia de TARV previo, tiempo de gestación, necesidad de tratamientos adicionales o de quimioprofilaxis, y descartar otras infecciones de transmisión sexual.

## **■ RECOMENDACIONES PARA USO DE ARVs PARA REDUCIR LA TV**

El mayor porcentaje de transmisión ocurre cerca del momento del parto o durante el mismo, y los niveles de CV plasmática se correlacionan con el riesgo de transmisión. Se recomienda el uso de TARV combinado en cualquier momento del embarazo. El inicio del mismo debería diferirse hasta la semana 14 en aquellas mujeres que no requieran tratamiento y sólo requieran profilaxis.



---

## **LA EVALUACIÓN PARA LA INDICACIÓN DE DROGAS ARVs DURANTE EL EMBARAZO DEBERÁ INCLUIR**

- Las recomendaciones existentes para el tratamiento de la mujer infectada.
- La eficacia demostrada de AZT para reducir la transmisión perinatal del HIV.
- La adherencia al esquema de tratamiento indicado para evitar el desarrollo de resistencia.
- Potenciales riesgos de toxicidad y teratogenicidad.

---

## **CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS Y TOXICIDAD DE DROGAS ARVs EN EL EMBARAZO**

### **INTI**

Los análogos de nucleósidos pueden ocasionar toxicidad mitocondrial con acidosis láctica y esteatosis hepática, similar al síndrome de HELLP, que, aunque muy poco frecuente, puede presentarse en el último trimestre del embarazo.

- AZT (C):\* No hay evidencias de teratogenicidad, Debe ser incluida en todos los regímenes antenatales a menos que se compruebe toxicidad grave o fracaso de tratamiento.
- 3TC (C):\* Hay extensa experiencia en su uso en embarazadas, combinada con AZT.
- ddI (B):\* Dado los reportes sobre mortalidad materna secundaria a acidosis láctica relacionada al uso prolongado de la combinación de ddI con D4T en mujeres embarazadas se aconseja no utilizar dicha combinación durante el embarazo.
- D4T: Puede considerarse como alternativa en la combinación de INTI, excepto con ddI o AZT, en fracaso de otros tratamientos, toxicidad o efectos colaterales.
- ABC (C):\* Reacciones de hipersensibilidad en 5-8% de pacientes no embarazadas, se desconoce la incidencia de esta complicación en embarazadas.
- FTC (B):\* Faltan estudios farmacocinéticos en embarazadas para indicar su uso.
- TDF (B)\*: Hay datos limitados para su uso en embarazadas. Existe el riesgo potencial de efectos sobre hueso y riñón. Solamente podría indicarse después de haber considerado toda otra alternativa de tratamiento.



## INNTI

- EFV (D):\* Debido a los efectos teratogénicos evidenciados en monos y los casos reportados de defectos del tubo neural en humanos, el uso de EFV está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo.
- NVP (B):\* Dentro de los efectos adversos más frecuentes asociados con el uso de la NVP se encuentra el exantema y la hepatitis en los pacientes con recuento de CD4 >250/mm<sup>3</sup>. El riesgo de toxicidad hepática grave o mortalidad es de entre 0,04-0,4%. Cuando se utiliza esta droga, debe hacerse monitoreo cercano de la función hepática, con mayor atención en las primeras 18 semanas de la terapia con NVP; se recomienda cada 2 semanas durante el primer mes, cada 4 semanas los primeros cuatro meses y luego cada 1 a 3 meses.

Si existe enfermedad hepática previa, se solicitará función hepática al comienzo de la terapia, y luego mensualmente. En estos casos se recomienda considerar otra alternativa.

Aquellas embarazadas que presentaron rash con NVP deben ser monitoreadas con transaminasas mientras reciben NVP. **Si presentan aumento de las transaminasas, estén o no sintomáticas, se recomienda suspender la terapia.**

Las mujeres que empiezan su embarazo y estaban recibiendo NVP sin complicaciones, pueden continuar con la terapia, a pesar del recuento de CD4.

## IP

No se pudo establecer el riesgo de prematuridad en aquellas mujeres que recibían IP en general.

Se ha informado hiperglucemia y desarrollo de diabetes mellitus en pacientes que reciben IP. No se sabe si la administración durante el embarazo puede incrementar el riesgo de diabetes gestacional, por lo tanto, se recomienda el monitoreo frecuente de la glucemia.

- NFV (B):\* En el 2007 se informó la evidencia de teratogenicidad, mutagénesis y carcinogénesis en modelos animales, asociados a un excipiente que contiene el Viracept®. A partir del 31 de marzo de 2008, Pfizer y la FDA llegaron a un acuerdo acerca de los límites inocuos de etil metil sulfonato (MES) y notaron que NFV es inocuo para uso en todos los pacientes, incluso las mujeres embarazadas y los niños.
- LPV/r (C):\* No hay evidencia de teratogenicidad. Se están desarrollando estudios de farmacocinética con la formulación en comprimidos. Por el momento se recomienda la dosis estándar del adulto hasta que se disponga de mayor información.

- IDV (C):\* Ha sido asociado con hiperbilirrubinemia en el recién nacido. Deberá evitarse su uso en embarazadas.
- SQV (B)\* - cápsulas blandas: Hay datos farmacocinéticos limitados en su uso en embarazadas, tanto en su administración única como en combinación con RTV (SQV 1000 + RTV 100 mg), y recientemente con la formulación de 500 mg. Los niveles encontrados fueron similares a la población no embarazada, y se observó aumento leve de transaminasas en el primer mes de la administración.
- ATV (B)\* (como única droga y asociada a RTV): Teóricamente podría incrementar los niveles de bilirrubina indirecta y exacerbar la hiperbilirrubinemia fisiológica en el neonato, aunque el pasaje transplacentario es bajo y variable.

Los datos actuales son insuficientes para recomendar: TMC 114 (B)\*, FPV (C)\*, TPV (C).\*

## **OTRAS DROGAS**

Enfuvirtide (B):\* Inhibidor de la fusión.

Maraviroc (B):\* Inhibidor del correceptor CCR5.

Raltegravir (C):\* Inhibidor de la integrasa.

No hay estudios ni experiencia en embarazadas para recomendar su uso.

---

## **RESISTENCIA A LOS ARVs**

### **FACTORES QUE DURANTE EL EMBARAZO PUEDEN AUMENTAR EL DESARROLLO DE RESISTENCIA**

Hay escasa evidencia con respecto del impacto clínico de la emergencia de mutaciones durante la profilaxis de la transmisión perinatal del HIV. El tiempo de permanencia de las mutaciones de resistencia puede ser un determinante importante de la progresión clínica y de la falla virológica en mujeres expuestas a ARVs durante el embarazo. Si bien se han detectado mutaciones de resistencia hasta 6 meses después de suspendido el tratamiento postparto, no es claro el significado clínico de la persistencia de estas mutaciones. Dentro de estos factores se reconocen:

- La adherencia incompleta por abandono o problemas relacionados al embarazo, como vómitos o náuseas.

---

\* Categorías de la FDA para la administración de drogas en embarazadas.

- La discontinuación simultánea de todos los ARVs en los regímenes que contienen INNTI más dos INTI, que puede resultar en monoterapia funcional e incrementar el riesgo de desarrollo de resistencia a INNTI, por lo tanto, en aquellas mujeres que recibieron TARV y no los necesitan para su propia salud, se recomienda la discontinuación postparto inmediato del INNTI y del resto del esquema con dos INTI a los 7 días (B).

En esquemas que contengan IP pueden discontinuarse todos los ARVs a la vez (C).

### **IMPACTO DE LA RESISTENCIA EN LA TV**

La exposición perinatal a ARVs no fue un factor de riesgo significativo para la presencia de resistencia en los recién nacidos. En un subestudio en mujeres expuestas a ARVs para TARV, por su propia salud y prevención de la TV, se observó que las embarazadas transmitían población mixta de virus resistentes a AZT y virus salvajes; hallándose solamente virus salvaje en sus recién nacidos. En otro estudio, las mutaciones de resistencia a drogas se reportó que pueden disminuir el *fitness* viral, disminuyendo posiblemente la transmisibilidad. La exposición perinatal a ARVs no fue hallada como un factor de riesgo significativo para la presencia de resistencia en este período.

Respuesta materna de TARV subsecuente al embarazo:

- Hay pocos datos que evalúen este punto, de todos modos, se recomienda la suspensión postparto en forma adecuada para prevenir el desarrollo de resistencia futura a ARVs.

### **MANEJO DE LA RESISTENCIA A ARVs DURANTE EL EMBARAZO**

Para las mujeres que tienen resistencia conocida a AZT y en su régimen durante el embarazo no lo recibieron, para su tratamiento deberán recibir AZT EV durante el trabajo de parto y sus recién nacidos deberán recibir AZT oral por 6 semanas.

El régimen óptimo para aquellos recién nacidos de madres con resistencia a ARVs debe ser consultado con un especialista, preferentemente antes del parto.

**Por lo tanto, para la prevención del desarrollo de resistencia al TARV se recomienda:**

- Indicación de TARV que suprima al máximo la replicación viral durante el embarazo.
- Aconsejar a la mujer sobre la importancia de la adherencia completa al TARV.
- Si el esquema utilizado en la embarazada incluye NVP, evitar la discontinuación simultánea de todos los ARVs en el postparto.

## INDICACIONES PARA REALIZAR PRUEBAS DE RESISTENCIA EN EMBARAZADAS

- Al igual que el resto de los pacientes, el test de resistencia está recomendado en todas las mujeres bajo TARV con fallo virológico o con supresión inadecuada de la CV (A II).
- Considerar en mujeres que han recibido profilaxis ARV en embarazos previos y no reciben en el actual (B). Sin embargo, se recomienda iniciar el tratamiento en forma empírica.

La exposición a ARV perinatal no se ha hallado como un factor de riesgo significativo para la resistencia en este período, salvo en casos de profilaxis con regímenes subóptimos.

Para la óptima prevención de la TV se iniciará empíricamente el TARV antes del resultado del test de resistencia, sobre todo, si se hizo en el tercer trimestre, con ajuste posterior, si fuera necesario.

En mujeres con exposición previa a ARVs, se recomienda la realización de un control temprano de la CV (4 - 8 semanas) para evaluar respuesta virológica adecuada

## COINFECCIÓN CON VIRUS DE LAS HBV Y C

**Virus de la HBV:** En las embarazadas con infección crónica que requieran tratamiento, se recomienda incluir TDF y FTC o 3TC al esquema. Si se suspende el TARV después del parto, debe continuarse una evaluación frecuente por la posibilidad de rebote de la patología hepática. Algunos expertos sugieren no indicar estos ARVs durante el embarazo, cuando se va a suspender posteriormente. Se debe realizar evaluación de toxicidad hepática a las 2 semanas del inicio del esquema ARV y luego mensualmente.

**Virus de la HCV:** El riesgo de transmisión perinatal de HIV y HCV es mayor en las mujeres con coinfección, por lo tanto, es importante indicar el TARV de alta eficacia. Se debe realizar evaluación de toxicidad hepática a las 2 semanas del inicio del esquema ARV y luego mensualmente.

## ESCENARIOS POSIBLES

### **1. Mujer con infección por HIV que recibe TARV y se embaraza**

- a. Continuar con el TARV que venía recibiendo, excepto que contenga EFV o la combinación ddl-D4T (B).
- b. Recomendar test de resistencia si la paciente tiene viremia detectable con TARV actual.
- c. Si la paciente requiere TARV, no debe ser suspendido en el primer trimestre.
- d. Indicar el componente intraparto de AZT EV y continuar el TARV postparto.

- e. Si la CV plasmática cercana al parto es mayor de 1.000 copias/ml, se indicará cesárea como modo de parto.
- f. Al recién nacido se le indicará AZT jarabe a 2 mg/kg/dosis cada 6 horas entre las 6 y 12 horas de vida, por seis semanas.
- g. En mujeres con exposición previa a ARVs, se recomienda realizar un control precoz de la CV (4-8 semanas) para evaluar respuesta virológica adecuada.

## **2. Embarazada con infección por HIV, sin TARV previo, con indicación de TARV**

- a. Las embarazadas que cumplan criterios para inicio de TARV deben recibir esquemas combinados teniendo en cuenta las drogas contraindicadas en el embarazo. Si requieren inicio inmediato de TARV por su estado de salud, debe indicarse tan pronto como sea posible, aun en el primer trimestre (en este caso está contraindicado el uso de EFV).  
La indicación de AZT está recomendada siempre que sea posible (A).
- b. Si luego de iniciado el TARV la supresión viral es subóptima, se indicará la realización de test de resistencia.
- c. Indicar el componente intraparto de AZT EV y continuar el TARV postparto.
- d. Si la CV plasmática cercana al parto es mayor de 1.000 copias/ml, se indicará cesárea como modo de parto.
- e. Al recién nacido se le indicará AZT jarabe a 2 mg/kg/dosis cada 6 horas entre las 6 y 12 horas de vida, por seis semanas.

## **3. Embarazada HIV positiva naive y que no requiere tratamiento**

- a. Se indicará TARV combinado para la prevención de la transmisión perinatal, de acuerdo con la evaluación clínica e inmunológica.
- b. Restringir el uso de NVP en las embarazadas con  $>250$  CD4/mm<sup>3</sup>.
- c. Considerar el uso de tres INTI en caso de toxicidad o intolerancia a los IP y con  $>350$  CD4/mm<sup>3</sup>.
- d. En embarazadas con  $<1.000$  copias/ml, podría considerarse en algunas situaciones la posibilidad de utilizar AZT/3TC, para disminuir la exposición a otros ARVs.
- e. Indicar el componente intraparto de AZT EV.
- f. Postparto discontinuar TARV. Si el régimen contenía INNTI, considerar discontinuarlo en primer lugar y a los 7 días después los INTI, para prevenir el desarrollo de resistencia (datos limitados).
- g. Si luego de iniciado el TARV la supresión viral es subóptima, se indicará la realización de test de resistencia.

- h. Si la CV plasmática es mayor de 1.000 copias/ml cercana al parto, se indicará cesárea como modo de parto a las 38 semanas de gestación.
- i. Al recién nacido se le indicará AZT jarabe a 2 mg/kg/dosis cada 6 horas entre las 6 y 12 horas de vida, por seis semanas.

#### **4. Embarazada HIV positiva que ha recibido TARV, pero que en el momento actual no recibe drogas ARVs.**

- a. Obtener historia previa de tratamientos ARVs y evaluar la necesidad de TARV actual para su salud.
- b. Realizar test de resistencia antes de iniciar TARV actual o si la supresión viral fuera subóptima.
- c. Indicar el componente intraparto de AZT EV.
- d. Postparto evaluar la interrupción de TARV. Si el régimen contenía INNTI, considerar discontinuarlo en primer lugar y a los 7 días después los INTI, para prevenir el desarrollo de resistencia.
- e. Se recomienda la realización de un control precoz de la CV (4 - 8 semanas) para evaluar respuesta virológica adecuada.
- f. Si luego de iniciado el TARV la supresión viral es subóptima, se indicará la realización de test de resistencia.
- g. Si la CV plasmática es mayor de 1.000 copias/ml cercana al parto, se indicará cesárea como modo de parto, a las 38 semanas de gestación.
- h. Al recién nacido se le indicará AZT jarabe a 2 mg/kg/dosis cada 6 horas entre las 6 y 12 horas de vida, por seis semanas.

#### **5. Embarazada HIV positiva en trabajo de parto, que no ha recibido tratamiento previo**

Se incluyen los siguientes regímenes disponibles:

- a. Embarazada: Infusión de AZT EV durante el trabajo de parto, hasta la ligadura del cordón.
  - Recién nacido: Indicar AZT jarabe a 2 mg/kg/dosis cada 6 horas entre las 6 y 12 horas de vida, por seis semanas.
- b. Embarazada: Ofrecer AZT IV más 3TC 300 mg/día, más una dosis única de 200 mg de NVP desde el comienzo del trabajo de parto. Continuar con AZT + 3TC una semana postparto.
  - Recién nacido: Indicar AZT oral 2 mg/kg cada 6 horas durante 6 semanas, más 3TC 2mg/kg/dosis cada 12 horas durante 7 días, más una dosis única de NVP 2 mg/kg entre las 48 y 72 horas, si la madre recibió la dosis

de NVP con más de 1 hora hasta el parto, o administrar una dosis de NVP de 2 mg/kg tan pronto como sea posible, si la madre no recibió la dosis en el intraparto.

- c. Embarazada: Ofrecer AZT IV.
- Recién nacido: Indicar AZT oral 2 mg/kg cada 6 horas durante 6 semanas, más 3TC 2mg/kg/dosis cada 12 horas durante 7 días, más una dosis única de NVP 2 mg/kg tan pronto como sea posible, si la madre no recibió la dosis en el intraparto.  
La eficacia adicional de la profilaxis con terapia combinada para reducir la transmisión perinatal no es bien conocida. Se recomienda en las situaciones en que se suman otros factores de riesgo de transmisibilidad. Se sugiere evaluación de esta situación por un especialista.
- d. Postparto, evaluar la necesidad de TARV a la madre.

### **6. Neonatos de madres HIV positivas que no han recibido tratamiento durante el embarazo y/o el parto**

- a. Administrar el esquema de AZT por seis semanas al neonato. Se debe empezar antes de las 6 a 12 horas del nacimiento, y no más tarde de las 72 horas.
- b. Administrar AZT oral 2 mg/kg cada 6 horas durante 6 semanas, más 3TC 2 mg/kg/dosis cada 12 horas durante 7 días, más una dosis única de NVP 2 mg/kg tan pronto como sea posible.  
La eficacia adicional de la profilaxis con terapia combinada para reducir la transmisión perinatal no es bien conocida. Se recomienda en las situaciones en que se suman otros factores de riesgo de transmisibilidad. Se sugiere evaluación de esta situación por un especialista.
- c. Postparto evaluar la necesidad de inicio de TARV a la madre.
- d. Descartar la infección HIV en el niño en las primeras semanas de vida.

### **LACTANCIA**

Cualquiera fuera el esquema de tratamiento que se utilice, la lactancia materna está contraindicada, ya que contribuye con un porcentaje importante a la TV del HIV (aproximadamente el 15%), por lo tanto, deberá asegurarse la alimentación necesaria a todo recién nacido de madre HIV positiva.

### **VÍA DEL PARTO**

El manejo médico óptimo durante el embarazo debe incluir TARV que suprima la CV plasmática materna a niveles idealmente no detectables. El manejo durante

el trabajo de parto y el parto se deberá focalizar en minimizar los riesgos de la transmisión perinatal del virus HIV y las potenciales complicaciones maternas y neonatales.

**La cesárea electiva reduce en un 50% la posibilidad de transmisión del HIV, independientemente de otros factores asociados**, tales como recibir drogas ARVs, el peso del bebé al nacer o el estadio de infección materna. Se realizará antes de que comience el trabajo de parto y de la ruptura de las membranas, dado que fuera de este lapso el valor de la cesárea en la prevención de la transmisión desaparece. Se desconoce el valor agregado de la cesárea en mujeres bajo terapia ARV con CV indetectable al final del embarazo.

### **ESCENARIOS CLÍNICOS DE MODOS DE PARTO**

- 1. Mujer HIV positiva después de las 36 semanas de gestación, que no ha recibido TARV y con determinaciones de CD4 y CV pendientes:**
  - a. Aconsejar TARV combinado.
  - b. Aconsejar cesárea programada a las 38 semanas de gestación.
  - c. Indicar AZT desde el inicio de la cesárea y AZT (jarabe) al recién nacido durante 6 semanas.
- 2. Mujer HIV positiva que inició TARV de alta eficacia antes del tercer trimestre, con respuesta virológica inicial, pero que tiene CV mayor de 1.000 copias a las 36 semanas de gestación:**
  - a. Continuar TARV de alta eficacia y evaluar posteriormente.
  - b. Aconsejar cesárea a las 38 semanas de gestación.  
Indicar AZT desde el inicio del parto y al recién nacido durante 6 semanas. Hay datos que demuestran que la incidencia de la transmisión, cuando la CV materna está entre 1.000 y 10.000 copias, es de 1-12%, y con más de 10.000 copias es del 9-29%, por lo tanto, la recomendación de cesárea sería adecuada para las embarazadas que presentan más de 1.000 copias.
- 3. Mujer HIV positiva en tratamiento con TARV de alta eficacia, CV no detectable a las 36 semanas de gestación:**
  - a. Asesoramiento sobre la probabilidad de transmisión del 2% o menor, aun con parto vaginal
  - b. Indicar AZT desde el inicio del parto y al recién nacido durante 6 semanas.

4. **Mujer HIV positiva, que ha elegido cesárea programada como modo de parto, pero que presenta trabajo de parto reciente o escaso tiempo de rotura de membranas:**

Si presenta dilatación cervical mínima, aconsejar cesárea y AZT intravenoso; en el caso de presentar dilatación cervical mayor, se hará inducción y parto vaginal más AZT intravenoso.

## ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

### **INDICACIONES DE PRUEBA DE RESISTENCIA EN LA EMBARAZADA**

- *Recomendado en las mujeres con fallo virológico o supresión inadecuada de CV. (A II)*
- *Considerar en mujeres que han recibido profilaxis ARV en embarazos previos y no reciben en el actual. (C III)*
- *Iniciar TARV empírico hasta resultado de prueba de resistencia.*
- *En mujeres con exposición previa a ARV realizar control de carga viral temprano (4 - 8 semanas).*

### **ESCENARIOS**

1. **Mujer con infección por HIV que recibe TARV y se embaraza:**  
*Sin cambios*
2. **Embarazada con infección por HIV, sin tratamiento, con indicación de TARV:**  
*Sin cambios*
3. **Embarazada con infección por HIV, sin tratamiento y que no requiere TARV:**
  - a. *Se recomienda TARV combinada para la prevención de la TV en todos los casos.*
  - b. *Restringir, en lo posible, el uso de NVP en las embarazadas con  $>250$  CD4/mm<sup>3</sup>.*
  - c. *Considerar el uso de tres INTI en caso de toxicidad o intolerancia a los IP.*
  - d. *En embarazadas con  $<1.000$  copias/ml, podría considerarse la*

posibilidad de utilizar AZT/3TC, para disminuir la exposición a otros ARV.

- e. *Indicar siempre el componente intraparto de zidovudina EV*
  - f. *Post-parto discontinuar TARV. Si el régimen contenía INNTI considerar discontinuarlo en primer lugar y a los 7 días después los INTI, para prevenir el desarrollo de resistencia. (datos limitados)*
  - g. *al recién nacido se le indicará zidovudina jarabe a 2 mg/kg/dosis cada 6 horas entre las 6 y 12 hs de vida, por seis semanas.*
4. **Embarazada con infección por HIV que ha recibido TARV pero no lo recibe actualmente:**
- a. *Se recomienda iniciar TARV y la realización de un control temprano de la carga viral (6 a 8 semanas) para evaluar respuesta virológica adecuada.*
  - b. *Si luego de iniciado el TARV, la supresión viral es subóptima se indicará la realización de test de resistencia.*
5. **Embarazada con infección por HIV en trabajo de parto, que no ha recibido tratamiento:**
- a. **Embarazada:** *Infusión de AZT EV durante el trabajo de parto hasta la ligadura del cordón.*  
**Recién nacido:** *indicar AZT jarabe a 2 mg/kg/dosis cada 6 hs entre las 6 y 12 hs de vida por seis semanas.*
  - b. **Embarazada:** *Ofrecer AZT IV más 3TC más una dosis única de 200 mg de NVP desde el comienzo del trabajo de parto. Continuar con AZT + 3TC una semana post parto.*  
**Recién nacido:** *indicar AZT oral durante 6 semanas, más 3TC durante 7 días, más una dosis única de NVP entre las 48 y 72 horas, si la madre recibió la dosis de NVP con más de 1 hora hasta el parto, o administrar una dosis de NVP tan pronto como sea posible si la madre no recibió la dosis en el intraparto.*
  - c. **Embarazada:** *Ofrecer AZT IV.*  
**Recién nacido:** *indicar AZT oral durante 6 semanas, más 3TC durante 7 días, más una dosis única de NVP 2 mg/kg tan pronto como sea posible si la madre no recibió la dosis en el intraparto.*

6. **Neonato hijo de madre con infección por HIV que no ha recibido tratamiento durante el embarazo y/o parto:**
- Administrar el esquema de AZT por seis semanas al neonato. Se debe empezar antes de las 6 a 12 hs del nacimiento, y no más tarde de las 72 Hs.
  - Administrar AZT oral durante 6 semanas, más 3TC durante 7 días, más una dosis única de NVP tan pronto como sea posible.
  - Postparto evaluar la necesidad de inicio de TARV a la madre.
  - Descartar la infección HIV en el niño en las primeras semanas de vida

---

### **MODOS DE PARTO**

#### **ESCENARIOS**

- Mujer HIV positiva que después de las 36 semanas de gestación no ha recibido TARV y con determinaciones de CD4 y carga viral pendientes:**  
Sin cambios
- Mujer HIV positiva que inició TARV antes del 3er trimestre, con respuesta virológica inicial, pero con carga viral >1.000 copias/ml a las 36 semanas de gestación:**  
Sin cambios
- Mujer HIV positiva con TARV y carga viral no detectable a las 36 semanas de gestación:**  
Sin cambios
- Mujer HIV positiva que ha elegido cesárea programada como modo de parto, pero que presenta trabajo de parto reciente o con escaso tiempo de rotura de membranas:**  
Sin cambios.

## Lecturas recomendadas

- Barret B, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1 exposed but uninfected infants: Clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003;17:1769-1785.
- Boletín sobre el VIH-SIDA en la Argentina, año XI, nro. 25, agosto 2008.
- Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare provider important drug warning letter [letter]. January 5, 2001.
- CDC. Mesilato de Nelvinavir. <http://AIDSinfo.nih.gov>. Marzo 2008
- Chaisilwattana P, Chokephaibulkit K, Chalermchokcharoenkit A, Vanprapar N, Sirimai K, Chearskul S et al. Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002;35:1405-1413.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-1780.
- Contopoulos-Ioannidis DG, Ionnidis JP. Maternal cell-free viremia in the natural history of perinatal HIV-1 transmission: A meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:126-135.
- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:484-494.
- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected woman and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:484-494.
- Duran A, Losso M, Salomón H, Harris, R, Pampuro S, Soto Ramirez L, Duarte G, Souza R, Read J. Antiretroviral resistance among HIV-1-infected women first exposed to antiretroviral during pregnancy: The NISDI Perinatal Study. AIDS Conference, Toronto 2006 , abstract WEABO 103.
- European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero on early life: The health of uninfected children born to HIV-infected woman. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:380-387.
- European Collaborative Study. Mother-to-Child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:458-465.
- Garcia PM, Kalish LA, Pitt J et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:394-402.
- Guay LA, Musoke P, Fleming T et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-infant transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET-012 randomized trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
- Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT et al., for the International AIDS Society-USA Panel. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: Recommendations of an international AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000;283(18):2417-2426.
- Ionnidis JP, Abrams EJ, Ammann A et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant woman with RNA virus load <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001;183:539-545.
- Ionnidis JP, Tatsioni A, Abrams EJ et al. Maternal viral load and rate of disease progression among vertically HIV-1 infected children: Aan international meta-analysis. *AIDS* 2004;18(1):99-108.
- Italian Register for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children. Determinants of mother-to-infant human immunodeficiency virus 1 transmission before and after the introduction of zidovudine prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:915-921.
- Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay L et al. Identification of the K103N mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *AIDS* 2000;14:FT111±FT115.
- Joint UNAIDS/WHO Press Release. Preventing mother-to-child HIV transmission-Technical experts recommend use of antiretroviral regimens beyond pilot projects: Experts say benefits outweigh potential adverse effects. Geneva, 10/25/00.



- Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004; 351:229-240.
- Kearney M, Palmer S, Maldarelli F et al. Single-genome sequencing is more sensitive than standard genotype analysis for detection of HIV-1 drug-resistance mutations. In: Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8-11, 2004:695. Abstract.
- Knudtson E, Para M, Boswell H et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine-containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2003;101:1094-1097.
- Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000;343:982-991.
- Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004;351:217-228.
- Langlet P, Guillaume M-P, Devriendt J et al. Fatal liver failure associated with nevirapine in a pregnant HIV patient: the first reported case [abstract 6623]. *Gastroenterology*. 2000;118(Suppl 2).
- McGowan JP, Crane M, Wiznia A et al. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999;94:641-646.
- Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999;341:385-393.
- Owor M, Deseyve M, Due<sup>®</sup>eld C et al. The one year safety and efficacy data of the HIVNET 012 trial. XIII International AIDS Conference. Durban, July 2000 [abstract #LbOr1].
- Peters V, Liu K, Dominguez K et al. Factors associated with perinatal HIV transmission among infants born 1997-2001 in New York City. IAS Conference 2004 (Abstract)
- Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1- Infected women for maternal health and Intervention to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States; 8 de julio de 2008 <http://AIDSinfo.nih.gov>.
- Recomendaciones para la prevención de la transmisión perinatal del VIH, Ministerio de la Salud y Medio Ambiente. Octubre 2004.
- Recomendaciones para la prevención de la transmisión vertical del VIH. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Secretaría de Salud. 2004.
- Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1621-1629.
- Suplemento: Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy. Noviembre 2007
- Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR et al. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:202-209.
- The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999;340:977-987.
- Tuomala RE, Shapiro D, Mofenson L et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002;346:1863-1870.
- Virus de Inmunodeficiencia Humana. Infecciones perinatales. Guía para Neonatólogos y Pediatras. Prevención, diagnóstico y tratamiento. Fundasap 2005:127-141.
- Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Libro Azul de Infectología Pediátrica. 3<sup>ª</sup> ed. noviembre 2008:584-620.
- Watts HD. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 2002;346:1879-1891.





## TARV en niños

Rosa Bologna, Aurelia Fallo

En nuestro país, el total de casos de SIDA y HIV en los menores de 13 años es de 4.035 y la distribución por sexo es similar. La TV representa el 95%, el 3% desconocido y un 2% otras causas, como abuso sexual, inicio temprano de las relaciones sexuales, usuarios de drogas y transfusiones (*Boletín Programa Nacional de SIDA 2007*).

La progresión de la infección por HIV es más rápida en los niños que en los adultos. El valor predictivo de la CV y CD4 es menor en los lactantes y menores de 2 años, siendo similar al de los adultos a partir de los 5 años de vida. Es por este motivo que la edad de los pacientes es un parámetro que se considera clave para el inicio del tratamiento.

### I. INICIO DEL TARV

1. Edad menor de 2 años:  
Independientemente del estado clínico, inmunológico o virológico, debe iniciarse el TARV debido al elevado riesgo de progresión, encefalopatía y la ausencia de buenos marcadores predictivos (B).  
*Recomendar ensayo de resistencia en niños menores de 12 meses recién diagnosticados y comenzar el tratamiento empírico hasta el resultado del test.*
2. Edad 2-5 años:
  - a. Presencia de SIDA o síntomas clínicos significativos (categoría B o C, exceptuando las siguientes condiciones de categoría B: un solo episodio de infección bacteriana grave o neumonitis intersticial linfoidea [NIL]), independientemente de los valores de CD4 y CV: Recomendar tratamiento.
  - b. Niños con CD4 <25%, independientemente de la clínica y del valor de CV: Recomendar tratamiento.

- c. En niños asintomáticos o con síntomas leves (categorías clínicas N, A, o categoría B debida a un solo episodio de infección bacteriana grave o NIL), con estado inmune normal (CD4 >25%) y CV >100.000 copias/ml: Considerar tratamiento<sup>#</sup>.
- d. En niños asintomáticos, con CD4 >25% y CV <100.000 copias/ml: Diferir tratamiento<sup>#</sup>.
3. Edad >5 años:
- a. Presencia de SIDA o síntomas clínicos significativos (categoría B o C, exceptuando las siguientes condiciones de categoría B: un solo episodio de infección bacteriana grave o NIL), independientemente de los valores de CD4 y CV: Recomendar tratamiento.
- b. Niños con CD4 <350/mm<sup>3</sup>, independientemente de la clínica y del valor de CV: Recomendar tratamiento.
- c. En niños asintomáticos o con síntomas leves (categorías clínicas N, A, o categoría B debida a un solo episodio de infección bacteriana grave o NIL), con estado inmune normal (CD4 >350/mm<sup>3</sup>) y CV >100.000 copias/ml: Considerar tratamiento<sup>#</sup>.
- d. En niños asintomáticos, con CD4 >350/mm<sup>3</sup> y CV <100.000 copias/ml: Diferir tratamiento<sup>#</sup>.

## II. REGÍMENES RECOMENDADOS PARA INICIAR LA TERAPIA

- A. Regímenes basados en IP:
- Recomendado: 2 INTI + LPV/r (especialmente en niños <2 años).
  - Alternativa: 2 INTI + NFV (A II)\*\*.  
2 INTI + FPV/r en mayores de 6 años o ATV/r.
- B. Regímenes basados en INNTI (A II):\*\*
- Recomendado: >3 años: 2 INTI + EFV.  
<3 años: 2 INTI + NVP.
  - Alternativa: >3 años: 2 INTI + NVP.

\*\*Nucleósidos recomendados: AZT + 3TC; AZT + ddl; ABC + 3TC.

Nucleósidos Alternativos: ABC + AZT; D4T + 3TC; ddl + 3TC; TDF + 3TC (niños en estadio Tanner IV).

<sup>#</sup> En estos casos, se deberá monitorear estrechamente el estado inmunológico, virológico y clínico para decidir iniciar la terapia.

\*\* Nucleósidos recomendados: AZT + 3TC; AZT + ddl; ABC + 3TC.

## ■ III. CONSIDERACIONES PARA EL CAMBIO DEL TARV EN NIÑOS

### 1. FRACASO VIROLÓGICO

Respuesta virológica menor a la aceptable después de 8-12 semanas del comienzo de la terapia:

#### **Pacientes no experimentados:**

- Disminución  $\leq 1,0 \log_{10}$  de la línea de base.
- Niveles de CV detectables ( $>400$  copias/ml) a los 4-6 meses de iniciada terapia.

#### **Pacientes experimentados:**

- Disminución  $\leq 1,0 \log_{10}$  de la línea de base luego de 6 meses de terapia.
- Incremento de copias de ARN en niños que tuvieron una respuesta virológica sustancial, pero persisten con niveles bajos de detección de RNA. Estaría indicado el cambio de terapia si:
  - Luego del inicio de la terapia hay un incremento de 0,5 log para niños mayores de 2 años y un aumento mayor de 0,7 log para niños menores de 2 años.

En todas las circunstancias, considerar el nivel de CV inicial y el descenso obtenido, especialmente en los menores de 3 años. *Recomendar test de resistencia si están bajo TARV, o si lo recibieron dentro de las 4 semanas previas al test.*

### 2. FRACASO INMUNOLÓGICO

- Respuesta inmunológica incompleta.
- Aumento  $<5$  puntos en el porcentaje de CD4 en  $<5$  años.
- Aumento  $<50$  cél/mm<sup>3</sup> en los  $>5$  años.
- Descenso significativo.
  - Descenso:  $>5$  puntos en el porcentaje de CD4 independientemente de la edad.
  - Descenso por debajo del valor basal en el recuento de CD4 en los  $>5$  años.

### 3. FRACASO CLÍNICO

- Deterioro progresivo del desarrollo neurológico.
- Falla del desarrollo pondoestatural a pesar de nutrición adecuada u otra causa que lo condicione.
- Progresión clínica.

## REGÍMENES SUGERIDOS ANTE FRACASO DE TARV

1. Fracaso a régimen que contiene INNTI: Indicar dos INTI nuevos, más IP con refuerzo.  
Tener en cuenta que para la utilización de SQV + RTV en pacientes con fracaso existen escasos datos farmacocinéticos y escasa experiencia de utilización.
2. Fracaso con régimen que contiene IP: Indicar dos INTI más INNTI o, dos INTI más IP, más INNTI.
3. Fracaso con régimen que contiene tres INTI: Dos INTI nuevos, más un INNTI o más IP/refuerzo. (ver Tabla 1).

## INDICACIÓN DE TEST DE RESISTENCIA EN NIÑOS

### Recomendar

- Niños menores de un año antes de comenzar el TARV.
- Niños y adolescentes con infección reciente.
- Fracaso virológico y/o inmunológico.

### Considerar

- Niños mayores de un año con infección crónica.

## 4. AQUELLOS PÚBERES Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN PERINATAL DEBERÁN RECIBIR DOSIS DE ARVs SEGÚN ESCALA DE TANNER

- Escala de Tanner I-II: Deberán recibir dosis pediátricas.
- Escala de Tanner III: Realizar monitoreo estricto de parámetros virológicos, inmunológicos y toxicidad.
- Escala de Tanner IV-V: Evaluar regímenes y dosis de adultos.

**TABLA 1.** Dosis de nuevos ARVs en pediatría

Droga	Dosis	Comentarios
TDF (TDF)	210 mg/m <sup>2</sup>	Osteopenia
FTC	6 mg/kg/d	-
TPV/r	375 mg/m <sup>2</sup> + 150 mg	Efectos adversos moderados (GI)
TMC 114/r	Dosis según peso	Efectos adversos leves (GI-diarrea)
Enfuvirtide	2 mg/kg c/12 h	-
Raltegravir	>16 años	-
Maraviroc	>16 años	-

Continuación tabla 1...

ATV/r	>16 años; >50 kg: 300 mg/100 mg/día. De 30-49 kg: 200 mg/100 mg/día	-
FPV/r	De 2-5 años: 20 mg/kg BID más 4 mg/k de RTV 6-18 años: 15 mg/kg BID más 3 mg/kg RTV	-

**TABLA 2.** Vacunas

Vacunas	Asintomático c/función inmune normal	Sintomático c/función inmune anormal
dPT/dTpa	Sí	Sí
<i>Haemophilus influenzae</i> b	Sí	Sí
Neumococo	Sí	Sí
Meningococo	Sí	Sí
HBV	Sí	Sí
Hepatitis A	Sí	Sí
SRP <sup>1</sup>	Sí	No
Influenza (>6 meses)	Sí	Sí
Varicela <sup>2</sup>	Sí	No
SALK	Sí	Sí
SABIN	No	No
BCG <sup>3</sup>	No	No

<sup>1</sup> Administrar con recuento de linfocitos CD4 >200/cél/ml o >15%.

<sup>2</sup> Se administra con inmunidad conservada.

<sup>3</sup> Considerar diferir vacunación BCG hasta descartar el diagnóstico de infección en el niño en las siguientes situaciones:

- Diagnóstico materno en el parto.
- Gestante que no recibió TARV.
- Gestante con TARV y >1000 copias/ml en el último trimestre.
- Seroconversión reciente de la madre.

**CONSIDERAR DIFERIR VACUNACIÓN BCG HASTA DESCARTAR EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN EN EL NIÑO EN LAS SIGUIENTES SITUACIONES**

- Diagnóstico materno en el parto.
- Gestante que no recibió TARV.
- Gestante con TARV y >1.000 copias/ml en el último trimestre.
- Seroconversión reciente de la madre.

Las vacunas antirrotavirus (monovalente y tetravalente) y antiviral papiloma humano no han sido estudiadas en niños/adolescentes viviendo con HIV, por lo cual no tienen indicación de uso en la actualidad.

## ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

### TRATAMIENTO EN 2-5 AÑOS

	CD4	Carga Viral	Recomendación
SIDA o B (ex: NIL/1 IBS)	-	-	Recomendar
Asintomático o Sínt. leves	<25%	-	Recomendar
Asintomático o Sínt. leves	>25%	y >100.000*	Considerar
Asintomático o Sínt. leves	y >25%	y <100.000*	Algunos expertos Demoran inicio

\*Algunos expertos consideran punto de corte 50.000 copias/ml.

Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children, Jul 2008

### TRATAMIENTO EN >5 AÑOS

	CD4	Carga Viral	Recomendación
SIDA o B (ex: NIL/1 IBS)	-	-	Recomendar
Asintomático o Sínt. leves	<350	-	Recomendar
Asintomático o Sínt. leves	>350	y >100.000*	Considerar
Asintomático o Sínt. leves	y >350	y <100.000*	Diferir

\*Algunos expertos consideran punto de corte 50.000 copias/ml

Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children, Jul 2008

### INDICACIÓN DE PRUEBAS DE RESISTENCIA

#### RECOMENDAR

- <1 año: Iniciar tratamiento empírico hasta el resultado
- Niños y adolescentes con infección reciente

#### CONSIDERAR

- Infección crónica en >2 años.

### TARV EN PEDIATRÍA: TRATAMIENTO INICIAL

Inhibidor de proteasa + nucleósidos	
Recomendados	2 INTI más Lopinavir/r
Alternativa	2 INTI más Nelfinavir > 6 años: 2 INTI más Fosamprenavir/r o Atazanavir/r
Inhibidor no nucleósido + nucleósidos	
Recomendados	> 3 años 2 INTI más efavorenz < 3 años 2 INTI más nevirapina
Alternativa	2 INTI más nevirapina

### PÚBERES Y ADOLESCENTES

- *Cuándo pasar a regímenes de adultos?*  
*Tanner I y II: DOSIS PEDIÁTRICAS*  
*Tanner III: Monitoreo estricto*  
*Tanner IV-V: Esquemas de Adultos*
- ✓ *Pueden iniciar con: Tenofovir + 3TC*
- ✓ *Evitar EFV en adolescentes con riesgo de embarazo*

### TARV EN PEDIATRÍA: CAMBIO DE TRATAMIENTO

Tipo de esquemas recomendados	
Fracaso a régimen con INNTI	
Recomendados	Dos INTI nuevos más IP con refuerzo
Fracaso a régimen con IP	
Recomendados	Dos INTI nuevos más INNTI o IP con refuerzo más INNTI
Fracaso a régimen con INNTI	
Recomendados	Dos INTI nuevos más IP con refuerzo O DOS INTI nuevos más INNT

### TRATAMIENTO ARV EN PEDIATRÍA

Nuevas drogas		
Droga	Dosis	Comentarios
Tenofovir	210 mg/m <sup>2</sup>	Osteopenia
Emtricitabina	6 mg/kg/d	-
Tipranavir/r	375 mg/m <sup>2</sup> + 150 r	Efectos adversos moderados (GI)
Darunavir/r	Dosis según peso	Efectos adversos leves (GI-diarrea)
Enfuvirtide	2 mg/kg c/12hs	-
Raltegravir	>de 16 a	-
Maraviroc	>de 16 a	-

## VACUNA BCG

Considerar diferir hasta descartar el diagnóstico de infección en el niño en las siguientes situaciones:

- Diagnóstico de la mujer en el parto.
- Gestante que no recibió TARV.
- Gestante con TARV y >1000 copias/ml en el último trimestre.
- Seroconversión reciente en la madre.

## Lecturas recomendadas

- Chadwick E, Borkowsky W, Fortuny C, Leon Leal J, Neves M, Hartwig N, Castelli Gattinara G, Givens N, Garris C, Gray I. Safety and antiviral activity of fosamprenavir/ritonavir once daily regimens in HIV-infected pediatric subjects ages 2 to 18 years (48-Week Interim Data, Study APV20003).
- Claire Thorne. Antiretroviral Treatment of Infected Children in Resource-Limited Settings. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2007.
- Compagnucci A, Saïdi Y, Harper L, Blanche S, Gabiano C, de José I, Notheis G, Gibb D, Giaquinto C, Faye A, and PENTA committees. Does early treatment provide long-term benefit in HIV-1-infected infants? 5-Year outcomes in children treated before 3 months of age in the PENTA 7 Trial. (CROI 2007).
- Cunningham C, Freedman A, Read S, Duiculescu D, Voronin E, De Jose I, Perez-Tamarit D, Carrod A, Yeo J, Garúes H. Safety and antiviral activity of Fosamprenavir-containing regimens in HIV-infected 2- to 18-year-old pediatric subjects, Study 29005. (CROI 2007, abstract 718).
- Dirección de SIDA y enfermedades de transmisión sexual. Ministerio de Salud de la Nación (Argentina). Boletín sobre VIH/SIDA 2007; XII (25):36-40.
- Gibb D, Duong T, and 3Cs4kids Cohort Collaboration Med Res Council Clin Trials Unit, London. Markers for predicting mortality in HIV-infected children in resource-limited settings (CROI 2007, abstract 701).
- Kline MW. Perspectives on the pediatric HIV/AIDS pandemic: Catalyzing access of children to care and treatment. Pediatrics. 2006;117(4):1388-1393.
- Lee GM, Gortmaker SL, McIntosh K, Hughes MD, Oleske JM; Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219C Team. Quality of life for children and adolescents: Impact of HIV infection and antiretroviral treatment. Pediatrics 2006;117(2):273-283.
- Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. J Pediatr 2001;139:305-310.
- Nkengasong JN, Adje-Toure C, Hanson D, Talla-Nzoussou N, Borget MY, Ya Kouadio L, Tossou O, Fassinou P, Kadio A, Nolan M. Virologic and immunologic response to ART and predictors of HIV-1 drug resistance in children receiving treatment in Abidjan, Côte d'Ivoire. (CROI, abstract 729).
- Primer Consenso Argentino de Terapia Antiretroviral, 2006.
- Rodríguez, C.A, Yin L, Koch S y col. Preservation of CD4 T cell production despite High HIV replication in children and adolescents receiving PI-containing ART. (CROI 2006, abstract 671).
- Rudy BJ, Flynn P, and the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 381 Study Team, CROI 2006, Abst. 684. Virologic and immunologic outcomes and adherence in adolescents initiating HAART: 3 year follow-up data from PACTG 381.
- Salazar JC, Cahn P, Della Negra M, Castelli-Gattinara G, Fortuny C, Flynn P, Yogev R, Ruan P, Mikil J, Jelaska A. PACTG 1051 Study Team; predictors of response to TPV/r in pediatric patients: Results of PACTG 1051/BI 1182.14.



Thoni GJ, Lalande M, Bachelard G, Vidal P, Manificat S, Fedou C, Rodiere M, Nicolas J. Quality of life in HIV-infected children and adolescents under highly active antiretroviral therapy: Change over time, effects of age and familial context. *Arch Pediatr.* 2006;13(2):130-139.

WHO: antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access, 2006 [www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHOpaediatric.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHOpaediatric.pdf)

Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Febrero 28, 2008. <http://AIDSinfo.nih.gov>.



## Interacciones medicamentosas

Javier Toibaro, Javier Afeltra, Juan C Abuin

Dada la extensión del tema, se comentarán solamente las novedades. Las recomendaciones se incluyen con los cambios, de acuerdo con la nueva información, la cual es complementaria a la que fuera publicada en el primer consenso.

### ■ ANTIMICOBACTERIANOS

#### RIFAMPICINA

- **LPV/r:** En el 2004 se publicó un estudio en 32 voluntarios sanos, abierto, con diseño del propio individuo como control, aleatorizados a 2 grupos (rama 1: LPV/r a 800/200 mg BID, y rifampicina 600 mg QD; rama 2: LPV/r 400/400 mg BID, y rifampicina 600 mg QD). Siete pacientes presentaron hepatotoxicidad. Otro estudio en pacientes HIV positivos, que recibieron rifampicina 600 mg/d y LPV/r 600/150 ó 800/200 mg BID, debió ser suspendido por la intolerancia digestiva y el aumento de transaminasas (los autores atribuyen esta aparición de efectos adversos a la secuencia de administración de tratamientos y a la farmacocinética no lineal del LPV/r).

Otro estudio publicado en 2008 en voluntarios sanos debió suspenderse debido al incremento de las transaminasas. LPV/r 600/150 mg BID (*n*: 5) o LPV/r 800/200 mg BID (*n*: 6). La combinación **SQV/r** con rifampicina originó un alerta por parte de la FDA debido a la aparición de hepatotoxicidad; los datos surgen de estudios en voluntarios sanos. Sin embargo, en los estudios observacionales, incluyendo datos de nuestro país, la información es controvertida.

- **ATV:** Los estudios realizados en diferentes dosis (ATV 300 mg, ATV 400 mg, ATV/r 300/100 mg, o ATV/r 400/200 mg) demostraron ser seguros; sin embargo, los niveles plasmáticos de ATV se redujeron en forma significativa.

- **APV:** Un estudio en 12 voluntarios demostró un aumento de 5,4 veces el *clearance* de APV y un descenso significativo de área bajo la curva (abc),  $C_{\text{máx}}$  y  $C_{\text{mín}}$  de APV.
- **Indinavir:** En dos estudios de 6 y 3 pacientes, se observó una disminución significativa a niveles subterapéuticos de IDV, cuando se lo administra en un esquema que incluya RTV (refuerzo) y rifampicina.
- **NVP:** Los estudios demuestran disminución de los niveles de NVP ( $C_{\text{mín}} < 3 \mu\text{g/ml}$ ) cuando se administra con rifampicina; la magnitud de este descenso parece ser menor en la población tailandesa. El aumento de la dosis de NVP a 600 mg demostró una mayor proporción de pacientes en rango terapéutico, sin embargo, en esta población se observaron efectos adversos más frecuentemente (hipersensibilidad y hepatotoxicidad). No hubo diferencias en cuanto a eficacia virológica e inmunológica en los pacientes que recibieron 400 mg o 600 mg día de NVP y que recibían rifampicina; tampoco en pacientes en tratamiento con 400 mg de NVP con rifampicina o sin rifampicina (este último estudio en la población tailandesa). La mayoría de los trabajos se realizaron en la población tailandesa y en africanos, por lo que estos resultados son difíciles de extrapolar a nuestros pacientes.
- **EFV:** La dosis de EFV no está establecida. Algunos estudios farmacocinéticos mostraron que en poblaciones provenientes de Tailandia o India podría utilizarse la dosis de 600 mg, sin embargo, en los estudios de España se observó que es necesario aumentar la dosis a 800 mg en pacientes con más de 60 kg. En los estudios de India y Tailandia, la media de peso estuvo por debajo de los 60 kg, pero también se debe tener en cuenta los datos del estudio realizado en la India, donde se muestra que el polimorfismo genético de la CYP2B6 podría estar jugando un rol en los niveles de las drogas. En nuestro país no hay datos al respecto.
- **EFV versus NVP:** Los estudios publicados al respecto son de cohorte, prospectivos y retrospectivos, y demuestran eficacia similar de los dos regímenes (excepto en un estudio donde se observó menor eficacia con NVP); EFV fue mejor tolerado.
- **RAL:** Se metaboliza por glucuronización, a través de UGT1A1. Existe evidencia de que su administración con rifampicina puede disminuir los niveles de raltegravir ( $C_{\text{mín}}$ : 61% y abc: 40%).
- **MVC:** Se ha observado una disminución de  $C_{\text{mín}}$  (78%), abc (63%),  $C_{\text{máx}}$  (67%) del maraviroc, cuando se coadministra con rifampicina.

## RECOMENDACIONES

Evitar la combinación, ATV/r, ATV, etravirina, APV, IDV/r y la combinación con NFV (C III). El uso de otros IP en combinación con bajas dosis de RTV podría considerarse en casos especiales. Si se utiliza LPV/r, realizar controles con hepatogramas más frecuentemente, tener en cuenta el tiempo de inicio del tratamiento y utilizar dosis de 400/400 mg BID. EFV: Es una droga segura para asociar con rifampicina a dosis de 800 mg/día (se pueden considerar dosis de 600 mg/día, si el peso es menor de 60 kg) (B II). NVP: Se puede considerar como segunda opción, aunque es necesario monitorear los posibles efectos adversos. Se puede utilizar con rifampicina a dosis de 600 mg/día; se puede considerar a dosis de 400 mg/día si el peso es menor de 60 kg (B II). El uso de tres nucleósidos podría considerarse en casos especiales. No se recomienda, por el momento, utilizar raltegravir, pero si es necesario, considerar un aumento de la dosis a 800 mg, 2 veces al día (C III). Maraviroc: Se recomienda aumentar la dosis a 600 mg dos veces al día y disminuir a 150 mg dos veces al día, cuando se administra con RTV en refuerzo, aunque la evidencia es muy pobre (C III). Enfuvirtide: No tiene interacción documentada con el tratamiento para TBC (C III).

## ■ ANTICONCEPCIÓN

No se han observado diferencias en los niveles de AZT cuando se administra con terapia anticonceptiva. En un estudio aleatorizado, abierto, en pacientes con DRV/r + etinilestradiol (EE) + noretindrona (NE) se observó una reducción en los niveles de EE (Cmín: 62%, Cmáx: 32% y abc: 44%) y de NE (Cmín: 30%, Cmáx: 10%, abc 14%). IDV y ATV pueden ser administrados sin RTV cuando se utiliza tratamiento hormonal con finalidad anticonceptiva. La medroxiprogesterona no afecta los niveles de EFV, NVP o NFV en forma significativa. Con maraviroc y EE no se han observado cambios significativos en los niveles plasmáticos de ambas drogas.

## RECOMENDACIÓN

No existe evidencia suficiente como para contraindicar la utilización de anticonceptivos orales (C III). Considerar la utilización de NFV, AZT (sin RTV), IDV (sin RTV), NVP, EFV cuando se los debe asociar, o aumentar las dosis de estrógenos considerando los potenciales efectos adversos (C III). Considerar métodos de barrera y el uso exclusivo de progestágenos.

## HIPOLIPEMIANTES

- **Inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxy-3-methylglutaryl coenzime A reductasa) e IP:** La única estatina que no posee como vía principal de metabolización el citocromo es la pravastatina. Sin embargo, se ha observado una reducción significativa de sus niveles plasmáticos, alrededor del 50%, cuando se administra con SQV/r (400/400 mg c/12 h), EFV y NFV; mientras que con TMC 114 se observó un aumento de los niveles y con DRV/r no hubo cambios significativos. Por lo tanto, cuando se administra con IP o INNTI se debería escalar la dosis (hasta 80 mg) antes de considerar fracaso terapéutico de la estatina, y comenzar con dosis bajas (10 mg/día) en aquellos pacientes que reciben DRV/r. Resultados similares con SQV/r y atorvastatina, simvastatina y lovastatina se hallaron con DRV/r y TPV/r. El EFV disminuye en forma significativa los niveles de simvastatina (estudio en 14 voluntarios sanos)  $C_{\text{máx}}$  (72%), abc (68%) y de atorvastatina por lo que podría ser necesario aumentar la dosis de las estatinas cuando se las combina, mientras que los niveles de EFV no se modifican significativamente ( $C_{\text{máx}}$  y  $C_{\text{mín}}$  12%) con esta combinación. La administración de atorvastatina con etravirina en un estudio de 16 voluntarios sanos demostró un descenso en el abc (37%) de atorvastatina y aumento de la  $C_{\text{máx}}$  (76%) y de abc (27%) metabolito 2 OH atorvastatina. Sin embargo, no es necesario modificar las dosis de ninguno de los dos fármacos.
- **Rosuvastatina:** La rosuvastatina no se metaboliza en el citocromo p450 3A4, y tiene una metabolización menor del 10% en el citocromo 2C9, el resto se elimina por materia fecal. En un estudio piloto de 16 pacientes con LPV/r (n: 7), IDV/r (n: 2), SQV/r (n: 3) y NFV (n: 4), retrospectivo, se indicó 10 mg de rosuvastatina, con buena respuesta y tolerancia. La coadministración LPV/r (400/100 mg 2 veces día) y rosuvastatina (20 mg una vez al día) se estudió en 15 voluntarios sanos. No se observaron modificaciones en los niveles de IP, pero se observó un aumento en el abc (2,1 veces) y  $C_{\text{máx}}$  (4,7 veces) de rosuvastatina. Un estudio de dosis escalonadas de rosuvastatina (1 paciente 10 mg, 7 pacientes 20 mg y 14 pacientes 40 mg/día), 22 pacientes completaron el estudio. Se observaron cambios en los niveles de LPV y aumento en los niveles plasmáticos de rosuvastatina 1,5-2. Otros estudios confirman estos hallazgos. El mecanismo probablemente se encuentre vinculado con la inhibición que produce LPV/r sobre OATP1B1. Cuando se las administra juntas, se recomienda iniciar con dosis menores

de rosuvastatina 5-10 mg/día. En un estudio prospectivo de farmacocinética, con voluntarios sanos ( $n$ : 6) se observó un aumento significativo del abc (3 veces) de rosuvastatina (en dosis de 10 mg), cuando se administró con ATV/r, mientras que no se observaron cambios en combinación con FPV/r. El ezetimibe es una droga que se metaboliza por glucuronización en un 80%, tiene actividad inhibitoria sobre el citocromo p450 (3A4, 2C8 y el 2C9), aunque esta actividad no se traduce clínicamente, probablemente por la extensa y rápida eliminación presistémica dada por la glucuronización. En un análisis retrospectivo de 33 pacientes a los cuales se les indicó 10 mg día, se observó buena respuesta al tratamiento y tolerancia.

## RECOMENDACIÓN

1. Se recomienda el uso de pravastatina, fluvastatina o atorvastatina. Esta última en dosis escalonada comenzando por 10 mg hasta un máximo de 40 mg/día.
2. Se podría considerar el uso de ezetimibe.
3. Los fibratos son drogas que no han demostrado interacción significativa con los ARVs, pero se ha observado una mayor incidencia de miopatía cuando se asocia gemfibrozil a estatinas.
4. La atorvastatina puede ser utilizada en combinación con etravirina. Dado que sus niveles disminuyen con IP se recomienda escalar la dosis de atorvastatina a 80 mg (C III), antes de considerar fracaso terapéutico, y comenzar con dosis de 10 mg en pacientes que reciben DRV/r (C III).
5. No se recomienda la utilización de lovastatina y simvastatina (C III)
6. La rosuvastatina se puede indicar en pacientes que reciben FPV/r. Cuando se la administra con LPV/r, se recomienda iniciar tratamiento con dosis menores de rosuvastatina (5-10 mg) (C III).

## HIPOGLUCEMIANTES ORALES

### ROSLIGLITAZONA

En un estudio prospectivo con 4 mg de rosiglitazona y EFV ( $n$ : 10) o LPV ( $n$ : 4) a dosis habituales no se encontraron cambios significativos en los niveles de rosiglitazona. Cuando se administró con NVP, se observó disminución de los niveles de NVP. En 14 pacientes que recibían ATV (400 mg/día) o ATV/r (300/100 mg/día) con rosiglitazona (4 mg) se observó un aumento del abc de rosiglitazona del 35% con ATV y una disminución del 17% con ATV/r.

## RECOMENDACIONES

Cuando se utiliza sulfonilureas es probable que sea necesario aumentar sus dosis (C III). Para el resto de las drogas realizar un monitoreo cuidadoso de los efectos adversos. La rosiglitazona puede ser utilizada en pacientes que reciben LPV, EFV o ATV/r (C III).

## ■ OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS EN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

En un estudio de farmacocinética, se observó un aumento en los niveles plasmáticos de digoxina en dosis de 0,4 mg ( $C_{\text{máx}}$  15%, abc 36%) cuando se la combinó con DRV/r. En 28 voluntarios sanos que recibían LPV/r y digoxina 0,5 mg, se observó un aumento del abc de la digoxina del 87%, y en 16 voluntarios sanos que recibían SQV/r también se observó aumento en los niveles de digoxina en dosis de 0,5 mg (abc 49% y  $C_{\text{máx}}$  27%). En los estudios de farmacocinética con etravirina, también se observó un aumento de digoxina (abc 18%). En un estudio con 31 voluntarios sanos, a los cuales se les administró IDV/r y amlodipina o diltiazem, se observó un aumento de los niveles de los antihipertensivos (amlodipina, aumento del abc en 89,8% y de diltiazem en un 26,5%). Se ha reportado en un caso efectos adversos severos de la nifedipina cuando se la administra con LPV/r.

## RECOMENDACIONES

Utilizar dosis escalonadas de digoxina y monitorear los efectos adversos cuando se combina con IP o INNTI (C III). No es necesario modificar la dosis de digoxina cuando se la combina con etravirina, pero se deben monitorear efectos adversos. Utilizar dosis escalonadas de diltiazem o amlodipina cuando se las combina con IP/r (C III).

## ■ ANTIEPILÉPTICOS

Se han publicado reportes de caso de efectos adversos de la carbamazepina, en el contexto de aumento en sus niveles plasmáticos, cuando se administra con LPV/r, NFV o EFV.

## LAMOTRIGINA

En un estudio de 24 pacientes HIV positivos, se documentó disminución de los niveles plasmáticos de lamotrigina cuando se la combina con LPV/r, mientras que los niveles del IP no se afectaron. En otros estudios, la combinación con ATV

(400 mg) no reportó cambios significativos en los niveles plasmáticos de las dos drogas, mientras que en aquellos que recibieron ATV/r, los niveles de lamotrigina disminuyeron (abc: 32%). La oxcarbazepina administrada con EFV no modifica los niveles de las drogas en un reporte de caso.

### **Recomendación**

Utilizar drogas con escasa o nula interacción en el CYP 450, como, por ejemplo, oxcarbazepina, gabapentina, lamotrigina, topiramato, ácido valproico y levetiracetam (C III). Si no es posible monitorear eficacia y toxicidad, según la combinación utilizada (C III).

### **BENZODIAZEPINAS**

La combinación de raltegravir con midazolam no presentó cambios significativos en los niveles de midazolam.

### **Recomendación**

Todas la benzodiazepinas se metabolizan por el CYP 450 3A4, salvo lorazepam y oxazepam (C III). No se recomienda el uso de midazolam, flunitrazepam y triazolam. La droga de primera elección es el lorazepam (C III). En los fármacos con vida media corta (clonazepam y alprazolam) el impacto clínico de la interacción podría ser menor. Raltegravir podría administrarse con midazolam (C III).

---

## **■ ANTIDEPRESIVOS**

En un estudio en 16 voluntarios sanos se observó disminución de los niveles de paroxetina (abc: 39%) y de sertralina (abc: 49%) cuando se la administra con DRV/r. Resultados similares se observaron cuando se utilizó FPV/r y paroxetina en 22 voluntarios. Los niveles de IP no tuvieron cambios significativos. No se han observado cambios significativos en los niveles plasmáticos, cuando se administra paroxetina con EFV (*n*: 12) o con etravirina (*n*: 16).

### **RECOMENDACIÓN**

Con excepción de fluoxetina, no existe impacto clínico significativo secundario a la interacción con el resto de los IRSS (C III). No se recomienda el uso de fluoxetina en dosis mayores a 20 mg, por riesgo de síndrome serotoninérgico (C III). Si se debe utilizar fluoxetina, se podría combinar con NVP (C III). Si no es posible evitar la combinación con riesgo de síndrome serotoninérgico, iniciar el tratamiento con fluoxetina a dosis bajas. Monitorear la eficacia de los IRSS cuando se los admi-

nistra con IP. La combinación EFV o etravirina con paroxetina no requiere ajuste de dosis (C III). Monitorear efectos adversos de los ARVs cuando se los asocia a los antidepressivos tricíclicos (C III).

## ■ INTERACCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA COINFECCIÓN HCV-HIV

En el análisis multivariado de un estudio aleatorizado se asoció la presencia de ABC en el tratamiento a menor respuesta al tratamiento de la HCV.

### RECOMENDACIÓN

Evitar, en lo posible, la combinación ddl/RBV por la potencial toxicidad mitocondrial. Evitar, en lo posible, la coadministración de AZT/RBV por el riesgo de toxicidad hematológica (anemia), la cual se puede incrementar con la utilización de interferón. Si bien no existen datos concluyentes *in vivo* acerca de la interacción RBV/D4T, se recomienda el monitoreo de eficacia y efectos adversos de ambas drogas, a partir de los datos obtenidos *in vitro*. Utilizar si es posible TDF y 3TC (C III). Evitar si es posible ABC (C III).

## ■ ANTIFÚNGICOS

Antifúngico	ARV	Contr.	Manejo	Alternativa	Evidencia	Ref.
Posaconazol (POS)	RTV	-	No hay interacción	-	C III	-
Anidulafungina	No presenta interacciones	-	-	-	C III	-

## ■ FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA ACIDEZ GÁSTRICA

Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas H2 se metabolizan en el citocromo p450 3A4 y, por lo tanto, pueden producir interacción a este nivel. En el caso de IDV, NFV, ATV y ATV/r disminuyeron significativamente sus niveles plasmáticos cuando se administraron con inhibidores de la bomba de protones. En un estudio con voluntarios sanos, se observó que la reducción de los niveles de ATV con famotidina puede ser atenuada por la separación en la administración de ATV, 2 horas antes o 10 horas después de la dosis de famotidina. Mientras que en pacientes vírgenes de TARV se observó que la interacción ATV/r-omeprazol disminuye cuando se separa la administración de cada una de las drogas por 12

horas (dosis de omeprazol hasta 20 mg). No se observaron cambios significativos en los niveles de LPV/r, TPV/r, etravirina y EFV cuando se los administró con omeprazol o ranitidina.

### RECOMENDACIÓN

1. **Inhibidores de la bomba de protones:** No utilizar este grupo de fármacos con IDV, NFV, ATV y ATV/r, se puede indicar en combinación con LPV/r, TPV/r, DRV/r, FPV/r, etravirina y EFV (C III). Cuando se utiliza con SQV/r, monitorear lo efectos adversos del IP.
2. **Antagonistas H2:** Podría utilizarse con LPV/r, TPV/r, DRV/r, etravirina y EFV (C III).
3. **Antiácidos:** Separar en 2 horas antes o 10 horas después de la administración con TPV/r. No se recomienda la combinación con ATV/r (C III).
4. Si es imprescindible iniciar tratamiento con omeprazol en pacientes que reciben ATV/r se sugiere dosis de omeprazol de no más de 20 mg/día separado de la toma de ATV por 12 horas.

### ■ CORTICOIDES

La interacción se produce en el citocromo 3A4, y se encuentra documentada una mayor prevalencia de efectos adversos de los corticoides, particularmente cuando se asocia fluticasona y RTV (Cushing y osteonecrosis). En un estudio prospectivo de 30 pacientes HIV positivos, se observó un aumento en los niveles de prednisona, cuando se combina con LPV/r, y una disminución de los niveles de prednisona, cuando se administra con EFV.

### RECOMENDACIÓN

1. Cuando se administra corticoides con RTV, monitorear los efectos adversos de los corticoides (C III).
2. Si se combina EFV con corticoides, monitorear la eficacia del corticoide (C III).

### ■ INMUNOSUPRESORES

- **Ciclosporina:** Con IP aumenta los niveles de ciclosporina; en reportes de casos se observó que fue necesario disminuir la dosis de ciclosporina cuando se administra con IDV, LPV/r, NFV SQV/r; y fue necesario aumentar la dosis cuando se la administró en combinación con EFV.

- **Micofenolato:** El micofenolato se metaboliza por glucuronización. En un estudio aleatorizado se observó una disminución de los niveles de NVP (mecanismo no aclarado), no se observaron cambios en los niveles de IDV/r.
- **Tacrolimus:** Cuando se asocia tacrolimus a IP (FPV/r, LPV/r, NFV, SQV/r) aumentan sus niveles significativamente, mientras que en combinación con EFV, el aumento en los niveles de tacrolimus es menor que con los IP. En un estudio observacional de pacientes trasplantados de hígado que recibían IP, fue necesario disminuir la dosis de tacrolimus en más del 90%.

## RECOMENDACIÓN

1. Monitorear los niveles plasmáticos y los efectos adversos de los inmunosupresores, cuando se los combina con IP.
2. Monitoreo de niveles plasmáticos cuando se combina con INNTI.

## CONCLUSIONES

La mayoría de las interacciones presentan un nivel de evidencia (C III) (con excepción de las drogas utilizadas en TBC), por lo tanto, se recomienda en lo posible evitar combinaciones con potencial interacción, y en el caso de que la asociación sea inevitable, monitorear la seguridad y eficacia de acuerdo con los datos presentados en ambos consensos.

### PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

- *La mayoría de las interacciones presentan un nivel de evidencia C III (con excepción de las drogas utilizadas en TBC); por lo tanto se recomienda en lo posible evitar combinaciones con potencial interacción y en el caso de que la asociación sea inevitable, monitorear la seguridad y eficacia de acuerdo a los datos presentados en ambos consensos. Es necesario desarrollar estudios locales de interacción.*
- *Dada la extensión del tema se comentarán solamente las novedades. Las recomendaciones se incluyen con los cambios de acuerdo a la nueva información. Esta información es complementaria a la que fue publicada en el primer consenso.*

## CO INFECCIÓN HIV-TB

### RECOMENDACIÓN

1. Evitar la combinación, ATV/r, ATV, etravirine, APV, IDV/r y NFV (C III).
2. Si se utiliza LPV/r (400/400 mg BID) o SQV/r (1000/100 mg BID) en pacientes que no pueden recibir INNTR se recomienda realizar hepatogramas más frecuentemente por mayor riesgo de toxicidad.
3. EFV: se puede utilizar EFV con rifampicina a dosis de 800 mg/día (se puede considerar dosis de 600 mg/día si el peso es menor a 60kg.) (B II).
4. NVP: se puede considerar como segunda opción aunque es necesario monitorear los posibles efectos adversos. Se puede utilizar con rifampicina a dosis de 600 mg/d; se puede considerar a dosis de 400 mg/d si el peso es menor a 60kg. (B II).
5. No hay evidencia para recomendar por el momento utilizar RAL o MVC (C III).
6. ENF: no tiene interacción documentada con el tratamiento para TBC (C III).

### HIPOLIPEMIANTES

1. La atorvastatina puede ser utilizada en combinación con ETR. Dado que sus niveles disminuyen con EFV se recomienda escalar la dosis de atorvastatina a 80 mg (C III) antes de considerar fracaso terapéutico y comenzar con dosis de 10 mg en pacientes que reciben DRV/r (C III).
2. No se recomienda la utilización de lovastatina y simvastatina (C III)
3. La rosuvastatina se puede indicar en pacientes que reciben fosamprenavir/r; cuando se la administra con LPV/r, se recomienda iniciar tratamiento con dosis menores de rosuvastatina (5-10 mg) (C III).

### HIPOGLUCEMIANTES ORALES

La rosiglitazona puede ser utilizada en pacientes que reciben LPV, EFV, ATV/r. (C III)

### CO INFECCIÓN HIV/VHC

Evitar si es posible ABC (C III).

### FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA ACIDEZ GÁSTRICA

1. Inhibidores de la bomba de protones: no utilizar este grupo de fármacos con IDV, NFV, ATV, ATV/r, se puede indicar en combinación con LPV/r, TPV/r, DRV/r, FPV/r, ETR y EFV Cuando se utiliza con SQV/r monitorear

lo efectos adversos del IP. Si es imprescindible iniciar tratamiento con omeprazol con ATV /r se sugiere dosis de omeprazol de no más de 20 mg/día separado de la toma de ATV por 12 hs (C III).

2. Antagonistas H2: podría utilizarse con LPV/r, TPV/r, DRV/r ETR y EFV (C III).
3. Antiácidos: separar en 2 hs antes o 10 hs después la administración con TPV/r, no se recomienda la combinación con ATVr (C III).

---

#### **DROGAS UTILIZADAS EN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR**

1. Utilizar dosis escalonadas de digoxina y monitorear los efectos adversos cuando se combina con IP o INNTI (C III). No es necesario modificar la dosis de digoxina cuando se la combina con ETR, pero se deben monitorear efectos adversos.
2. Utilizar dosis escalonadas de diltiazem o amlodipina cuando se las combina con IP/r. (C III).

#### **ANTIMICOTICOS**

1. Posaconazol (POS) no tiene interacción con RTV y Anidulafungina no tiene interacciones C III

---

#### **CORTICOIDES E INMUNOSUPRESORES**

- Cuando se administra corticoides con RTV monitorear los efectos adversos de los corticoides (C III). Con EFV monitorear la eficacia del corticoide (C III).
- Monitorear los niveles plasmáticos y los efectos adversos de los inmunosupresores cuando se los combina con IP e INNTI (C III).

---

#### **PSICOFÁRMACOS**

1. Monitorear la eficacia de los IRSS cuando se los administra con IP, la combinación EFV o ETR con paroxetina no requiere ajuste de dosis. (C III).
2. Raltegravir podría administrarse con midazolam (C III)
3. Utilizar drogas con escasa o nula interacción en el CYP 450, como por ejemplo oxcarbacepina, gabapentin, lamotrigina, topiramato, ácido valproico y levetiracetam; monitorear niveles plasmáticos (C III).



## Lecturas recomendadas

- la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, Koopmans PP, Hekster YA, Burger DM. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(5):1553-1560.
- Nijland H et al. Unexpected high incidence of nausea, vomiting and asymptomatic elevations of AST/ALT enzymes in healthy volunteers receiving rifampin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Budapest, April 2007, abstract 51.
- Losso MH, Lourtau LD, Toibaro JJ, Saenz C, Gonzalez C. The use of Saquinavir/ritonavir 1000/100 mg twice daily in patients with tuberculosis receiving rifampin. *Antiv Ther* 2004(6): 1031-1033.
- Toibaro JJ, Losso MH. Pharmacokinetics interaction studies between rifampicin and protease inhibitors: Methodological problems. *AIDS* 2008;22(15):2046-2047.
- Nijland HM, L'homme RF, Rongen GA, van Uden P, van Crevel R, Boeree MJ, Aarmoutse RE, Koopmans PP, Burger DM. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS* 2008;22(8):931-935
- Acosta E et al. Effect of rifampin on pharmacokinetics and safety of twice-daily atazanavir: ACTG Protocol A5213. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, February 2007, abstract 575.
- Burger D, Agarwala S, Child M, Wang Y, Grasela D. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir and ritonavir in healthy subject. s12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, February 2005, abstract 657.
- Polk RE, Brophy DF, Israel DS et al. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and rifabutin or rifampicin in healthy males. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001;45(2):502-508.
- Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brøsen K, Gerstoft J, Pedersen C. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(3):426-429.
- De Gast M, Burger D, van Crevel R et al. Double trouble: A pharmacokinetic study of indinavir/ritonavir (800 +100 mg bid) and rifampicin for patients co-infected with TB and HIV. 2nd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Noordwijk, the Netherlands, 2001, abstract 1.10.
- Avihingsanon A et al. Pharmacokinetic and 12 weeks efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV infected patients with active tuberculosis receiving rifampicin: A multicenter study. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, February 2007, abstract 576.
- Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S et al. Increasing nevirapine dose can overcome reduced bioavailability due to rifampicin coadministration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(1):36-41.
- Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P, Chuchotaworn C, Moolphate S, Sakomjun W, Gorowara M, Yamada N, Yanai H, Mitarai S, Ishikawa N, Cooper DA, Phanuphak P, Burger D, Ruxrungtham K. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. *Antivir Ther* 2008;13(4):529-536.
- Van Oosterhout JGG et al. Sub-therapeutic nevirapine levels during combined Triomune® (stavudine + lamivudine + nevirapine) and tuberculosis treatment in Malawian adults. 16th International AIDS Conference, Toronto, August 2006, abstract TUPE0091.
- Van Oosterhout JJ, Kumwenda JJ, Beadsworth M, Mateyu G, Longwe T, Burger DM, Zijlstra EE. Nevirapine-based antiretroviral therapy started early in the course of tuberculosis treatment in adult Malawians. *Antivir Ther* 2007;12(4):515-521.
- Coenen K, van Cutsem G, Boulle A, McIlleron H, Goemaere E, Smith PJ, Maartens G. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy on nevirapine plasma concentrations in South African adults with HIV-associated tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(2):389-393.
- Autar RS, Wit FW, Sankote J, Mahanontharit A, Anekthananon T, Mootsikapun P, Sujakaew K, Cooper DA, Lange JM, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Burger DM. Nevirapine plasma concentrations and concomitant use of rifampin in patients coinfecting with HIV-1 and tuberculosis. *Antiviral Therapy* 10:937-943.





- Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Rattanasiri S, Chaovanich A, Prasithsirikul W, Likansakul S, Ruxrungham K. Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. *Clinical Infectious Diseases* 2006;43(2):253-255.
- Manosuthi W, Ruxrungham K, Likansakul S, Prasithsirikul W, Inthong Y, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Nevirapine levels after discontinuation of rifampicin therapy and 60-week efficacy of nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;1;44(1):141-144.
- Ramachandran G et al. Influence of body weight, CYP2B6 G516T polymorphism and rifampicin co-administration on the pharmacokinetics of efavirenz in HIV-1 infected patients in South India. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention, Sydney, July 2007, abstract WEPEB003.
- Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Chimsuntorn S, Sungkanuparph S. Standard-dose efavirenz vs. standard-dose nevirapine in antiretroviral regimens among HIV-1 and tuberculosis co-infected patients who received rifampicin. *HIV Med* 2008;9(5):294-299.
- Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, Hilderbrand K, Mathee S, Abrahams M, Goemaere E, Coetzee D, Maartens G. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008;300(5):530-539.
- Sathia L, Obiorah I, Taylor G, Kon O, O'Donoghue M, Gibbins S, Walsh J, Winston A. Concomitant use of nonnucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors and rifampicin in TB/HIV type 1-coinfected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24(7):897-901.
- Bonora S, Di Perri G. Interactions between antiretroviral agents and those used to treat tuberculosis *Curr Opin HIV AIDS* 2008;3:306-312.
- Iwamoto M. Rifampin modestly reduces plasma levels of MK-0518 [abstract]. Eighth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 12-16 November 2006; Glasgow. Macclesfield: Thomson Gardiner-Caldwell Group Limited; 2006, abstract P299.
- FDA. Isentress Prescribing Information, Merck & Co. Inc, October 2007, page 2. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/0221451bl.pdf>. [Accessed 15 December 2007].
- Aweeka FT, Rosenkranz SL, Segal Y, Coombs RW, Bardeguex A, Thevanayagam L, Lizak P, Aberg J, Watts DH; NIAID AIDS Clinical Trials Group. The impact of sex and contraceptive therapy on the plasma and intracellular pharmacokinetics of zidovudine. *AIDS* 2006;20(14):1833-1841.
- Sekar VJ, Lefebvre E, Guzman SS, Felicione E, De Pauw M, Vangeneugden T, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interaction between ethinyl estradiol, norethindrone and darunavir with low-dose ritonavir in healthy women. *Antivir Ther* 2008;13(4):563-569.
- El-Ibiary SY, Cocohoba JM. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13(2):123-132.
- Watts DH, Park JG, Cohn SE, Yu S, Hitti J, Stek A, Clax PA, Muderspach L, Lertora JJ. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception* 2008;77(2):84-90.
- Kashuba AD. Drug-Drug Interactions and the Pharmacotherapy of HIV Infection. *Top HIV Med* 2005;13(2):64-69.
- David Burger, Erik Stroes and Peter Reiss. Drug interactions between statins and antiretroviral agents. *Curr Opin HIV AIDS* 2008;3:247-251.
- Aberg JA, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ et al. Pharmacokinetic interaction between nelfinavir and pravastatin in HIV-seronegative volunteers: ACTG. *Study A5108. AIDS* 2006; 20: 725-729.
- Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: Results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(3): 307-312.
- Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, Wolfe P, Flynn DM, Hoody DW. Drug/Drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(5):570-578.
- Calza L, Colangeli V, Manfredi R, Legnani G, Tampellini L, Pocaterra D, Chiodo F. Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: A pilot study. *AIDS* 2005;19(10):1103-1105.





- Busti AJ, Bain AM, Hall RG 2nd, Bedimo RG, Leff RD, Meek C, Mehvar R. Effects of atazanavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51:605-610
- Bennett MT, Johns KW, Bondy GP. Ezetimibe is effective when added to maximally tolerated lipid lowering therapy in patients with HIV. *Lipids Health Dis* 2007;6:15.
- Scholler-Gyure M, Kakuda TN, De Smedt G et al. Pharmacokinetic interaction between the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC125 and atorvastatin in HIV-negative volunteers. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention, Sydney, July 2007, abstract WEPEA106.
- Oette M, Kurowski M, Feldt T et al. Impact of rosiglitazone treatment on the bioavailability of antiretroviral compounds in HIV-positive patients. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(2):416-419.
- Sevinsky H, Eley T, Yones C et al. Effect of atazanavir with and without ritonavir on the pharmacokinetics of the CYP2C8 probe rosiglitazone in healthy subjects. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, New Orleans, April 2008, abstract 05.
- Sevinsky H, Eley T, Yones C et al. Effect of atazanavir with and without ritonavir on the pharmacokinetics of the CYP2C8 probe rosiglitazone in healthy subjects. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, New Orleans, April 2008, abstract 05.
- Prezista Prescribing Information, Tibotec Therapeutics, February 2008.
- Wyen C, Fuhr U, Frank D et al. Effect of an antiretroviral regimen containing ritonavir boosted lopinavir on intestinal and hepatic CYP3A, CYP2D6 and P-glycoprotein in HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008;(1):75-82.
- Invirase Prescribing Information, Roche Laboratories Inc, July 2007.
- Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Van Solingen-Ristea RM et al. No clinically relevant effect of etravirine on digoxin pharmacokinetics in HIV negative volunteers. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, New Orleans, April 2008, abstract P22.
- Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Hall S, Grosskopf N, Zolopa AR, Gerber JG; Adult AIDS Clinical Trials Group A5159 Protocol Team. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(2):143-153.
- Baeza MT, Merino E, Boix V, Climent E. Nifedipine-lopinavir/ritonavir severe interaction: a case report. *AIDS* 2007;21:119-120.
- Hugen PW, Burger DM, Brinkman K, ter Hofstede HJ, Schuurman R, Koopmans PP, Hekster YA. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. *Ann Pharmacother* 2000;34:465-470.
- Bates DE, Herman RJ. Carbamazepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and nelfinavir. *Ann Pharmacother* 2006;40:1190-1195.
- Burman W, Orr L. Carbamazepine toxicity after starting combination antiretroviral therapy including ritonavir and efavirenz. *AIDS* 2000;14(17):2793-2794.
- Mateu-de Antonio J, Grau S, Gimeno-Bayon JL, Carmona A. Ritonavir-induced carbamazepine toxicity *Ann Pharmacother* 2001;35(1):125-126.
- Van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede HJ, de Graaff-Teulen MJ, van Ewijk-Beneken Kolmer EW, Caliskan-Yassen N, Koopmans PP, Burger DM. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(2):159-168.
- Burger D et al. The effect of atazanavir and atazanavir/ritonavir on UGT1A4 using lamotrigine as a phenotypic probe. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, February 2007, abstract 566.
- Goicoechea M, Best B, Capparelli E, Haubrich R. Concurrent use of efavirenz and oxcarbazepine may not affect efavirenz plasma concentrations. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):116-117.
- Iwamoto M, Kassahun K, Troyer MD, Hanley WD, Lu P, Rhoton A, Petry AS, Ghosh K, Mangin E, DeNoia EP, Wenning LA, Stone JA, Gottesdiener KM, Wagner JA. Lack of a pharmacokinetic effect of raltegravir on midazolam: In vitro/in vivo correlation. *J Clin Pharmacol* 2008;48(2):209-214. Epub 2007 Dec 12.
- Burger D et al. Combined use of paroxetine and fosamprenavir/ritonavir: A pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, April 2005, abstract 13.





- Sustiva Prescribing Information, Bristol-Myers Squibb Company, January 2007.
- Scholler-Gyure M, Kakuda TN, Bollen S et al. No pharmacokinetic interaction between TMC125 and paroxetine in HIV-negative volunteers. 11th European AIDS Conference, Madrid, October 2007, abstract P4.3/01.
- Bani-Sadr F et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: Does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:123-125.
- Boffito M, Bonora S, Sales P et al. Ketoconazole and lopinavir/ritonavir coadministration: Boosting beyond boosting. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19(10):941-942.
- Crommentuyn KM, Mulder JW, Sparidans RW, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2004;38(8):e73-e75.
- Donnelly JP, De Pauw BE. Voriconazole- a new therapeutic agent with an extended spectrum of antifungal activity. *Clin Microbiol Infect* 2004;10 Suppl 1:107-117.
- Koks CH, van Heeswijk RP, Veldkamp AI et al. Itraconazole as an alternative for ritonavir liquid formulation when combined with saquinavir. *AIDS* 2000;14(1):89-90.
- Kwon DS, Mylonakis E. Posaconazole: A new broad-spectrum antifungal agent. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;8(8):1167-1178.
- Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: An echinocandin antifungal agent. *Clin Ther* 2002;24(3):351-377; discussion 29.
- Ullmann AJ. Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. *Curr Med Res Opin* 2003;19(4):263-271.
- Falcon RW, Kakuda TN. Drug Interactions between HIV protease inhibitors and acid-reducing agents. [Review] *Clin Pharmacokinet* 2008;47(2):75-89.
- Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, De Smedt G, Vanaken H, Bouche MP, Peeters M, Woodfall B, Hoetelmans RM. A pharmacokinetic study of etravirine (TMC125) co-administered with ranitidine and omeprazole in HIV-volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(4):508-516. Epub 2008 Apr 25.
- van Lunzen J, Liess H, Arastéh K, Walli R, Daut B, Schürmann D. Concomitant use of gastric acid-reducing agents is frequent among HIV-1-infected patients receiving protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2007;8(4):220-225.
- Klein CE, Chiu YL, Cai Y, Beck K, King KR, Causemaker SJ, Doan T, Esslinger HU, Podsadecki TJ, Hanna GJ. Effects of acid-reducing agents on the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir and ritonavir-boosted atazanavir. *J Clin Pharmacol* 2008;48(5):553-562.
- Tappouni HL, Rublein JC, Donovan BJ, Hollowell SB, Tien HC, Min SS, Theodore D, Rezk NL, Smith PC, Tallman MN, Raasch RH, Kashuba AD. Effect of omeprazole on the plasma concentrations of indinavir when administered alone and in combination with ritonavir. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(5):422-428.
- Fang AF, Damle BD, LaBadie RR, Crownover PH, Hewlett D Jr, Glue PW. Significant decrease in nelfinavir systemic exposure after omeprazole coadministration in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2008;28(1):42-50.
- Kiser JJ, Lichtenstein KA, Anderson PL, Fletcher CV. Effects of esomeprazole on the pharmacokinetics of atazanavir and fosamprenavir in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2006;26(4):511-514.
- Tomilo DL, Smith PF, Ogundele AB, Difrancesco R, Berenson CS, Eberhardt E, Bednarczyk E, Morse GD. Inhibition of atazanavir oral absorption by lansoprazole gastric acid suppression in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006;26(3):341-346.
- Winston A, Back D, Fletcher C, Robinson L, Unsworth J, Tolowinska I, Schutz M, Pozniak AL, Gazzard B, Boffito M. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of saquinavir-500 mg formulation with ritonavir in healthy male and female volunteers. *AIDS* 2006;20(10):1401-1406.
- Chiu YL, Klein CE, Woodward WC, King KR, Naylor C, Awni W, Brun S. Lack of effect of gastric acid-reducing agents on the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21(4):247-251.



- Singh K, Dickinson L, Chaikan A, Back D, Fletcher C, Pozniak A, Moyle G, Nelson M, Gazzard B, Herath D, Boffito M. Pharmacokinetics and safety of saquinavir/ritonavir and omeprazole in HIV-infected subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(6):867-872.
- Penzak SR, Formentini E, Alfaro RM et al. Prednisolone pharmacokinetics in the presence and absence of ritonavir after oral prednisone administration to healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:573-580.
- Pessanha TM, Campos JM, Barros AC et al. Iatrogenic Cushing's syndrome in an adolescent with AIDS on ritonavir and inhaled fluticasone. Case report and literature review. *AIDS* 2007;21(4):529-532.
- Johnson SR, Marion AA, Vrchoticky T et al. Cushing syndrome with secondary adrenal insufficiency from concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *J Pediatr* 2006;388:386-388.
- Arrington-Sanders R, Hutton N, Siberry GK. Ritonavir-fluticasone interaction causing Cushing syndrome in HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1044-1048.
- St Germain RM, Yigit S, Wells L et al. Cushing syndrome and severe adrenal suppression caused by fluticasone and protease inhibitor combination in an HIV-infected adolescent. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21:373-377.
- Bhumbra NA, Sahloff EG, Oehrman SJ et al. Exogenous Cushing syndrome with inhaled fluticasone in a child receiving lopinavir/ritonavir. *Ann Pharmacother* 2007;41:1306-1309.
- Busse KH, Formentini E, Alfaro RM, Kovacs JA, Penzak SR. Influence of antiretroviral drugs on the pharmacokinetics of prednisolone in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:561-566.
- Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7(12):2816-2820.
- Argyropoulos C, Mouzaki A. Immunosuppressive drugs in HIV disease. *Curr Top Med Chem* 2006;6(16):1769-1789.
- Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, Fyfe B, McAlack RF, Helfets M, Moritz MJ, Alvarez D, Kumar A. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int* 2005;67(4):1622-1629.
- Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L, Abbara C, Barrail A, Boissonnas A, Duclos-Vallée JC, Taburet AM, Samuel D, Vittecoq D. Effect of highly active antiretroviral therapy on tacrolimus pharmacokinetics in hepatitis C virus and HIV co-infected liver transplant in the ANRS HC-08 study. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(11):941-952.
- Stock PG, Roland ME. Evolving clinical strategies for transplantation in the HIV-positive recipient. *Transplantation* 2007;84:563-571.
- Frassetto L, Thai T, Aggarwal AM et al. Pharmacokinetic interactions between cyclosporine and protease inhibitors in HIV+ subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 2003;18(2):114-120.
- Vogel M, Voigt E, Michaelis HC et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004;10(7):939-





## Manejo de toxicidad por drogas

Waldo Belloso, Jorge Corral, Cristina Miglioranza

El TARV, ha logrado beneficios terapéuticos indiscutibles. Asimismo, su utilización ha demostrado efectos secundarios a nivel de distintos órganos, algunos de ellos severos, lo que obliga al conocimiento y manejo apropiado del mismo.

A continuación se describen los principales efectos adversos del TARV, su relación con los fármacos particulares y las medidas más importantes destinadas a su corrección y prevención.

### ■ TOXICIDAD DEL TARV: MANEJO Y PREVENCIÓN

Efecto adverso: ERUPCIÓN CUTÁNEA	
<b>Drogas</b>	NVP (mayormente), EFV, APV, FPV, ABC, ATV, TPV, DRV, Etravirina (ETR).
<b>Presentación clínica</b>	Comienzo: Primeros días a semanas del inicio del tratamiento. Síntomas: La mayoría son leves-moderados. Maculopapular con o sin prurito.
<b>Frecuencia</b>	NVP: 14,8% (1,5% severo), EFV: 26% (1%), menos frecuente con el resto de los fármacos.
<b>Factores de riesgo</b>	NVP → sexo femenino. FPV, APV → potencial reacción cruzada con sulfas. EFV → mayor en niños.
<b>Prevención</b>	NVP → dosis escalonada en dos semanas, educar al paciente, pautas de alarma, consulta precoz. Sugerencia de expertos → evitar EFV en pacientes con antecedentes de rash severo por NVP (Evitar uso de esteroides durante las primeras dos semanas.)
<b>Tratamiento</b>	Leve a moderado → antihistamínicos y no suspender ARV. Severo → suspender TARV y no reiniciar agente causal. NVP → descartar hepatitis asociada.
Efecto adverso: HIPERSENSIBILIDAD.	
<b>Drogas</b>	ABC.
<b>Presentación clínica</b>	Comienzo: Reacción primaria → 9 días-6 semanas (90%). Hipertermia, rash difuso, astenia, náuseas, cefalea, mialgias, diarrea, vómitos, artralgias, dolor abdominal, disnea, hipotensión, distrés respiratorio, shock. Readministración de la droga → aparición horas después, con mayor intensidad de todos los síntomas, símil anafilaxia.
<b>Frecuencia</b>	2-9%.



<b>Factores de riesgo</b>	Pacientes <i>naive</i> . Mayor incidencia en 600 mg/1 vez por día que en 300 mg/12 h.
<b>Prevención</b>	Educación al paciente, pautas de alarma, consulta precoz. Si el test estuviera localmente disponible, evaluación de HLAB 5701.
<b>Tratamiento</b>	Suspender ABC y no reiniciar, descartar otras causas, resuelve en 48 h posdiscontinua- ción.
<b>Efecto adverso: SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.</b>	
<b>Drogas</b>	NVP, EFV, APV, FPV, ABC, AZT, ddl, IDV, LPV/r, ATV, ETR.
<b>Presentación clínica</b>	Comienzo: mayor riesgo en primeros días-semanas de inicio del tratamiento. Cutáneos → erupción, úlceras mucosas (boca, conjuntiva, anogenital). Ampollas. Puede llevar a necrosis. Sistémicos → T°, taquicardia, astenia, mioartralgias. Complicaciones → deshidratación por imposibilidad de ingerir líquidos vía oral. Sobreinfección bacteriana o micótica. Fallo multiorgánico.
<b>Frecuencia</b>	NVP → 0,3-1%. EFV → 0,1%. Excepcional en el resto de las drogas.
<b>Factores de riesgo</b>	sexo femenino, uso de NVP.
<b>Prevención</b>	Dosis escalonada de NVP (2 semanas 200 mg/día, luego 200 mg/12 h). Pautas de alarma, consulta precoz.
<b>Tratamiento</b>	Suspender TARV. Suspender otras drogas tóxicas. Reposición hidroelectrolítica. Cuidado de lesiones en piel. Analgesia, antipiréticos. Antibióticos, si se sospecha sobreinfección. Controvertido → corticoides, inmunoglobulina EV. No reiniciar la droga que lo produjo.
<b>Efecto adverso: HEPATOTOXICIDAD: Hepatitis o ↑ de transaminasas.</b>	
<b>Drogas</b>	Todas, principalmente D4T, ddl, NVP.
<b>Presentación clínica</b>	Comienzo: INNTI → NVP: 2/3 en las 12 primeras semanas. INNTI → meses a años. IP → semanas a meses. Síntomas: INNTI → asintomático. Inespecíficos (astenia, hiporexia, ↓ de peso). NVP: 50% asociado a rash. INTI → AZT, ddl, d4T: asociado a acidosis láctica y esteatosis hepática por toxicidad mitocondrial. 3TC, FTC, TNF: Pacientes coinfectados con HBV pueden desarrollar compromiso hepático severo al discontinuar las drogas o al desarrollar resistencia. ABC: Hipersensibilidad, componente genético. IP → asintomático o síntomas inespecíficos.
<b>Frecuencia</b>	INNTI → 1-1,5% > NVP. AZT, ddl, d4T: 6-13%. 3TC, FTC, TNF → 6%. ABC → 5%. IP → 3-10% maraviroc.
<b>Factores de riesgo</b>	HBV, HCV, alcoholismo, uso concomitante de drogas hepatotóxicas. Para NVP → mujeres con CD4 >250/mm <sup>3</sup> , hombres: CD4 >400/mm <sup>3</sup> .
<b>Prevención</b>	NVP → Hepatograma basal, cada 2 semanas el 1º mes, mensualmente durante 3 meses, luego cada 3 meses. Otras drogas TARV → hepatograma cada 3-4 meses. TPV/r contraindicado en insuficiencia hepática moderada o severa.
<b>Tratamiento</b>	Descartar otras causas de hepatotoxicidad. Sintomático → suspender TARV. Asintomático → ALT (alanino aminotransferasa) >5-10 veces valor normal, considerar suspender o monitoreo estricto. Cuando transaminasas vuelvan a valores normales, reiniciar TARV sin las drogas sospechadas.





<b>Efecto adverso: HEPATONECROSIS.</b>	
<b>Drogas</b>	NVP.
<b>Presentación clínica</b>	Comienzo → más riesgoso en primeras 6 semanas, hasta 16-18 semanas. Síntomas → náuseas, vómitos, mialgias, fatiga, dolor abdominal, ictericia, fiebre, con o sin rash, puede progresar a hepatitis fulminante y encefalopatía. El 50% se acompaña de rash cutáneo. Eosinofilia. A semeja reacción de hipersensibilidad, eventualmente hepatonecrosis y muerte aun suspendiendo la droga.
<b>Frecuencia</b>	4% promedio (2.5-11%).
<b>Factores de riesgo</b>	En las mujeres → CD4 >250/mm <sup>3</sup> al momento de iniciar el tratamiento. (11%). En los hombres → CD4 >400/mm <sup>3</sup> al momento de iniciar el tratamiento (6,3%). Aumento de TGO y TGP al momento de comenzar el tratamiento. NVP no recomendada en pacientes con coinfección HBV o HCV, alcoholismo.
<b>Prevención</b>	NVP se utilizará con precaución en mujeres con CD4 >250/mm <sup>3</sup> y hombres con CD4 >400/ mm <sup>3</sup> . Alerta sobre signos de alarma, consulta precoz. Monitoreo de TGO y TGP cada 2 semanas el primer mes, luego mensualmente por tres meses y luego cada tres meses. Solicitar TGO y TGP a pacientes que presentaron rash. Dosis escalonada en 2 semanas.
<b>Tratamiento</b>	Suspender ARV y drogas hepatotóxicas, descartar otras causas de hepatitis.
<b>Efecto adverso: REACCIÓN EN SITIO DE INYECCIÓN.</b>	
<b>Drogas</b>	Enfuvirtide.
<b>Presentación clínica</b>	Comienzo → en las primeras dosis. Síntomas → dolor, prurito, eritema, equimosis, nódulos, raramente se acompaña de infección.
<b>Frecuencia</b>	98%.
<b>Factores de riesgo</b>	Todos los pacientes que reciben la droga.
<b>Prevención</b>	Educación del paciente → técnica de aplicación estéril. La solución debe estar a temperatura ambiente previo a la inyección, rotar sitios de inyección, evitar administrar en áreas con escaso tejido graso subcutáneo.
<b>Tratamiento</b>	Masaje en el área luego de la administración. Analgésicos, si es necesario.
<b>Efecto adverso: INCREMENTO DEL SANGRADO EN HEMOFÍLICOS.</b>	
<b>Drogas</b>	IP.
<b>Presentación clínica</b>	Comienzo → dentro de las primeras semanas. Síntomas → aumento de sangrado espontáneo en articulaciones, músculos, tejidos blandos y hematuria.
<b>Frecuencia</b>	Desconocida.
<b>Factores de riesgo</b>	Uso de IP en pacientes hemofílicos.
<b>Prevención</b>	Considerar el uso de un esquema basado en INNTI. Monitorear el sangrado espontáneo.
<b>Tratamiento</b>	Puede ser necesario incrementar el uso de factor VIII.
<b>Efecto adverso: SUPRESIÓN MEDULAR.</b>	
<b>Drogas</b>	AZT.



<b>Presentación clínica</b>	Comienzo → dentro de las primeras semanas. Síntomas → anemia, neutropenia, fatiga causada por la anemia, posible aumento de las infecciones bacterianas por la neutropenia.
<b>Frecuencia</b>	Anemia → 1,1-4%. Neutropenia → 1,8-8%.
<b>Factores de riesgo</b>	HIV avanzado, dosis elevada, anemia o neutropenia preexistentes, uso concomitante de supresores de la médula ósea (como cotrimoxazol, ribavirina, ganciclovir, etc.).
<b>Prevención</b>	Evitar AZT y otros supresores de médula ósea (MO) en pacientes en riesgo. Monitorear hemograma con fórmula al menos cada tres meses.
<b>Tratamiento</b>	Cambiar a otro INTI. Discontinuar uso de otros supresores de MO Identificar y tratar otras causas. Para la neutropenia → considerar tratamiento con filgrastim. Para la anemia → transfusión de sangre, si está indicada. Considerar terapia con eritropoyetina.
<b>Efecto adverso: PANCREATITIS.</b>	
<b>Drogas</b>	ddl solo, ddl + d4T, ddl + HU o RBV, 3TC en niños.
<b>Presentación clínica</b>	Comienzo → generalmente semanas a meses. Anormalidades de laboratorio → amilasa y lipasa aumentadas. Síntomas → dolor abdominal posprandial, náuseas y vómitos.
<b>Frecuencia</b>	ddl sólo: 1-7%, ddl + HU: aumento 4-5 veces, ddl + RBV, d4T o TDF: aumento de frecuencia 3TC en niños: <1-18%.
<b>Factores de riesgo</b>	Concentraciones elevadas séricas y/o intracelulares de ddl, pancreatitis previa, alcoholismo, hipertrigliceridemia, uso de ddl + d4T, HU o RBV. Uso de ddl + TDF sin reducción dosis de ddl.
<b>Prevención</b>	No usar ddl en pacientes con pancreatitis previa. Evitar ddl con d4T, HU o RBV. Reducir la dosis de ddl cuando se usa con TDF. No se recomienda el monitoreo de lipasa/amilasa en asintomáticos.
<b>Tratamiento</b>	Discontinuar el uso de agentes causales. Manejo médico del evento.
<b>Efecto adverso: OSTEONECROSIS.</b>	
<b>Drogas</b>	IP.
<b>Presentación clínica</b>	(generalmente similar a la población no HIV): Comienzo insidioso, dolor periarticular leve o moderado. El 85% incluye una o ambas cabezas de fémur, pero puede afectar otros huesos.
<b>Frecuencia</b>	Sintomática → 0,08-1,33%; asintomática → 4% de RNM.
<b>Factores de riesgo</b>	Diabetes, uso previo de esteroides, edad avanzada, uso de alcohol, hiperlipidemia. El rol de los IP en la osteonecrosis aún es controvertido.
<b>Prevención</b>	Reducción del uso de esteroides y alcohol. En pacientes asintomáticos con menos <15% de compromiso óseo (seguir con RNM cada 3-6 meses durante un año, luego cada 6 meses durante un año, y luego anualmente) para evaluar la progresión.
<b>Tratamiento</b>	Tratamiento conservador → disminuir el peso sobre las articulaciones afectadas. Eliminar o reducir la presencia de factores de riesgo. Analgésicos. Intervención quirúrgica → injerto óseo en estadios tempranos de la enfermedad. Para los casos severos o más debilitantes: artroplastia total.





<b>Efecto adverso: EFECTOS SOBRE EL SNC.</b>	
<b>Drogas</b>	EFV, posiblemente TPV.
<b>Presentación clínica</b>	Comienzo → con las primeras dosis. Síntomas → puede incluir uno o más de los siguientes: somnolencia, insomnio, vértigo, desconcentración y falta de atención, depresión, alucinación, exacerbación de desórdenes psiquiátricos, psicosis, pensamiento suicida. La mayoría de los síntomas disminuyen luego de 2-4 semanas. Hemorragia intracraneal (HIC) asociada a TPV: evitar su uso en pacientes con riesgo de HIC.
<b>Frecuencia</b>	Más del 50% de los pacientes puede presentar algunos síntomas.
<b>Factores de riesgo</b>	Desórdenes psiquiátricos preexistentes o inestables. Uso de drogas concomitantes con efectos sobre el SNC.
<b>Prevención</b>	Tomar la medicación antes de acostarse, lejos de las comidas. Evitar actividades de riesgo en las primeras 4 semanas.
<b>Tratamiento</b>	Los síntomas generalmente disminuyen o desaparecen luego de 2-4 semanas. Considerar suspender si persisten los síntomas o enfermedad psiquiátrica.
<b>Efecto adverso: INTOLERANCIA GASTROINTESTINAL.</b>	
<b>Drogas</b>	Todos los IP, AZT, ddl, ocasionalmente ABC.
<b>Presentación clínica</b>	Comienzo → durante las primeras dosis. Síntomas → náuseas, vómitos, dolor abdominal: todos los agentes mencionados. Diarrea: generalmente en NFV, LPV/r y ddl.
<b>Frecuencia</b>	Varía con las diferentes drogas.
<b>Factores de riesgo</b>	Todos los pacientes.
<b>Prevención</b>	Tomados con las comidas los síntomas pueden reducirse (no recomendado para ddl e IDV). Algunos pacientes pueden requerir antieméticos o antidiarreicos para reducir los síntomas.
<b>Tratamiento</b>	Pueden resolver espontáneamente o volverse tolerables con el tiempo, sino: Para las náuseas y vómitos → antieméticos antes de la medicación. Cambiar de TARV a otros menos emetogénicos. Para la diarrea → agentes que disminuyen la motilidad (loperamida, difenoxilato/atropina), calcio, enzimas pancreáticas, rehidratación.
<b>Efecto adverso: NEUROPATÍA PERIFÉRICA (túbulo contorneado proximal).</b>	
<b>Drogas</b>	ddl, d4T.
<b>Presentación clínica</b>	Comienzo → semanas a meses luego de iniciar la terapia. Síntomas → entumecimiento y parestesia de dedos y pies. Neuropatía dolorosa. Puede ser irreversible a pesar de discontinuar el uso de las drogas.
<b>Frecuencia</b>	ddl: 12-34%. d4T: 52%.
<b>Factores de riesgo</b>	Neuropatía periférica preexistente. Uso combinado de ddl + d4T o uso de otras drogas que causen neuropatía. SIDA avanzado. Asociación con HU o RBV.
<b>Prevención</b>	Evitar estos agentes en pacientes en riesgo. Evitar el uso combinado de estos agentes. Pautas de alarma.





<b>Tratamiento</b>	Considerar suspender o cambiar el TARV. Tratamiento farmacológico → gabapentina, antidepresivos tricíclicos, lamotrigina, ox-carbamazepina, topiramato, tramadol. Analgésicos narcóticos. Capsaicina en crema. Lidocaína tópica.
<b>Efecto adverso: NEFROPATÍA TUBULAR.</b>	
<b>Drogas</b>	TNF. Casos aislados: ddi, d4T.
<b>Fisiopatología</b>	Defecto de transportadores de membrana (con pérdida de glucosa, fósforo, calcio, bicarbonato y proteínas tubulares) por daño celular directo a nivel del TCP.
<b>Presentación clínica</b>	Microalbuminuria, síndrome de Fanconi (habitualmente incompleto). Tardíamente disminución del filtrado glomerular FG y aumento de la creatinina plasmática.
<b>Frecuencia</b>	Alrededor de 5%.
<b>Prevención</b>	Análisis previos al inicio del tratamiento. Control periódico de la función renal más evaluación de orina completa y fosfatemia.
<b>Tratamiento</b>	Suspensión del agente causal.
<b>Efecto adverso: NEFROLITIASIS.</b>	
<b>Drogas</b>	IDV, ATV (casos aislados).
<b>Fisiopatología</b>	Asociada al depósito de cristales de IDV y cristaluria.
<b>Frecuencia</b>	20%.
<b>Prevención</b>	Mantenimiento de hidratación adecuada.
<b>Efecto adverso: INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.</b>	
<b>Drogas</b>	RTV, SQV, NFV.
<b>Frecuencia</b>	Casos aislados con altas dosis.
<b>Efecto adverso: LIPODISTROFIA. DISTRIBUCIÓN ANÓMALA DE LA GRASA CORPORAL.</b>	
<b>Drogas</b>	Acumulación centrípeta de la grasa: principalmente asociada con IP (con o sin hiperlipidemia). Lipoatrofia periférica: INTI (especialmente d4T y AZT).
<b>Fisiopatología</b>	Insulinorresistencia. Lipoatrofia periférica asociada a daño mitocondrial (por inhibición de ADN polimerasa gamma) con aumento de la apoptosis y alteración de la diferenciación de los adipocitos por inhibición de SREBP.
<b>Presentación clínica</b>	Acumulación centrípeta: aumento de grasa visceral en abdomen, giba dorsal, aumento del tamaño mamario (la asociación entre acumulación grasa y medicación antirretroviral ha sido cuestionada). Lipoatrofia periférica: extremidades, glúteos, región malar.
<b>Evaluación</b>	Percepción subjetiva, antropometría, densitometría corporal total, TAC o RMN abdominal.
<b>Prevención</b>	Evitar IP y análogos timidínicos. Mantenimiento de nutrición y actividad física adecuados.
<b>Tratamiento</b>	Dieta, ejercicio, sustitución de IP, metformina, pioglitazona. Sustitución de análogos timidínicos muy poca efectiva para lipoatrofia periférica. Inyección de ácido poliáctico o polimetilmetacrilato para lipoatrofia facial.





<b>Efecto adverso: ESTEATOSIS HEPÁTICA. ACIDOSIS LÁCTICA.</b>	
<b>Drogas</b>	INTI, d4T, ddl (especialmente en combinación). Menor en AZT.
<b>Fisiopatología</b>	Toxicidad mitocondrial por inhibición de ADN polimerasa $\gamma$ .
<b>Presentación clínica</b>	La hiperlactacidemia es habitualmente asintomática. Astenia, mialgias, náuseas, vómitos, distensión abdominal y disnea, más pronunciados en acidosis láctica.
<b>Factores de riesgo</b>	Mujeres, embarazadas y obesos. Uso concomitante de HU o RBV.
<b>Evaluación</b>	Solicitud de ácido láctico en pacientes sintomáticos, embarazadas que reciben análogos timidínicos o ddl, o pacientes con aumento de transaminasas, amilasa y anión gap.
<b>Prevención</b>	Control de niveles de ácido láctico en pacientes sintomáticos o en pacientes de alto riesgo.
<b>Tratamiento</b>	Suspensión de TARV con ácido láctico >5mM y/o presencia de síntomas. Pacientes críticos requieren, además, tratamiento de soporte en unidad de cuidados críticos y tratamiento de la acidosis. Evidencia anecdótica de beneficio con riboflavina (50 mg/día), tiamina, vitamina C y L-carnitina.
<b>Efecto adverso: INSULINORRESISTENCIA.</b>	
<b>Drogas</b>	IP, en particular RTV, LPV/r e IDV.
<b>Fisiopatología</b>	Resistencia periférica a la insulina por inhibición del receptor GLUT-4.
<b>Presentación clínica</b>	Asintomática, pero se asocia con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (acumulación de grasa visceral, hipertensión, dislipidemia).
<b>Evaluación</b>	Glucemia en ayunas cada 3-6 meses. Test de tolerancia oral a la glucosa, insulina plasmática o péptido-C en pacientes con glucemia <i>borderline</i> (110-126 mg/dl).
<b>Tratamiento</b>	Dieta y ejercicio. De ser necesario, tratamiento farmacológico insulinosensibilizador: metformina, pioglitazona o rosiglitazona, o sustitución de otros IP por ATZ o régimen de alta eficacia sin IP.
<b>Efecto adverso: HIPERLIPIDEMIA.</b>	
<b>Drogas</b>	IP, evidencia de hipercolesterolemia asociada a EFV y hipertrigliceridemia asociada a d4T, TPV.
<b>Fisiopatología</b>	Aumento de la síntesis hepática de VLDL, disminución de la degradación hepática de Apo B, inhibición de lipoprotein lipasa (LPL), inhibición de CD36.
<b>Presentación clínica</b>	Evaluar en el contexto del riesgo cardiovascular.
<b>Evaluación</b>	Perfil lipídico (en ayunas) basal y cada 3-4 meses.
<b>Prevención</b>	Mantener nutrición adecuada y actividad física.
<b>Efecto adverso: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.</b>	
<b>Drogas</b>	IP, posiblemente ABC y ddl.
<b>Fisiopatología</b>	Existiría un efecto directo de la medicación, además de la modificación del perfil lipídico y la acción indirecta a través de otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

<b>Presentación clínica</b>	Enfermedad cardiovascular precoz (evidenciada por engrosamiento mediointimal carotídeo) y aumento de la frecuencia de eventos cardiovasculares clínicos (en particular infarto agudo de miocardio).
<b>Evaluación</b>	Evaluación periódica del riesgo cardiovascular (mediante ecuación de Framingham).
<b>Prevención</b>	Mantener dieta adecuada y actividad física aeróbica.
<b>Tratamiento</b>	Tratamiento específico del evento cardiovascular mediante intervención farmacológica o procedimiento invasivo. Prevención primaria mediante dieta, ejercicio, suspensión de tabaco, sustitución de ARV (IP a INNTI o ATV), hipolipemiantes.

## ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

### INTRODUCCIÓN

- *Los efectos beneficiosos de los agentes antirretrovirales son indiscutibles.*
- *Sin embargo el conocimiento de su toxicidad a nivel de distintos órganos y sistemas contribuye a su evaluación de riesgo/beneficio.*
- *La prevención y el manejo de las toxicidades impacta sobre la efectividad y adherencia de los regímenes.*
- *Se muestran a continuación aquellos efectos adversos que han tenido actualización de su información.*
- *En vista de la relevancia que presenta el conocimiento de la ocurrencia de efectos adversos, se solicita a los profesionales que comuniquen la ocurrencia de dichos eventos, utilizando el formulario de denuncia de ANMAT. La versión electrónica está disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmaco/farmacovigilancia.asp>. De esta manera podremos en el futuro analizar nuestros datos.*

### REACCIONES LOCALES

- *Reacciones in situ de inyección del ENF.*
- *Manejo: masaje in situ de inyección, eventualmente analgésicos.*
- *Dada la disponibilidad de nuevas drogas considerar el switch en caso de reacciones severas (p.ej a raltegravir).*

### TOXICIDAD POR INTI\*

Clase	Tratamiento
Toxicidad mitocondrial	Tiamina, Coenzima Q, Riboflavina, Acetil carnitina? Suspensión?
Acidosis láctica	Suspensión
Neuropatía periférica	Reducción o suspensión Analgésicos Anticonvulsivantes -Antidepresivos

Droga específica	Tratamiento
ABC: hipersensibilidad	Suspensión - Prev: HLAB*5701
ddl: pancreatitis	Suspensión
AZT: mielotoxicidad	Suspensión - Switch
AZT: miopatía	Suspensión - AINE

\* Sin cambios significativos

### POLINEUROPATÍA PERIFÉRICA\*

- *Drogas involucradas: ddC - d4T - ddl -*
- *Incidencia: 3 - 25%*
- *Cofactores: Alcoholismo - Drogas (INH-VCR) - Diabetes*
- *Media de aparición: 6 meses.*
- *Morbilidad alta si no se detecta precozmente.*
- *Detección precoz: Evaluación sistemática de la sensibilidad superficial, parestesia y ROT.*
- *Suspender el tratamiento.*
- *Reiniciar al 50% de la dosis con seguimiento intensivo.*

\* Sin cambios significativos

### HEPATOTOXICIDAD

- *NVP: DESACONSEJADA en pacientes con coinfección B o C, desaconsejada en varones con CD4 + >400/mm<sup>3</sup> o mujeres con CD4 + >250/mm<sup>3</sup>*
- *Tipranavir: contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.*
- *Maraviroc: puede producir aumentos de las transaminasas, habitualmente no requiere la suspensión*

### ERUPCIÓN CUTÁNEA

Droga	Tasa (%)	Grado 3-4 (%)	Dis-cont. (%)	Inicio (días)	Otras
Nevirapina	14.8	1-5	7	14-21	Fiebre 15%, hepatitis 1%
Delavirdina	18	4	4	7-14	Cefalea
Efavirenz	26	0-7	2	-	SNC (42%)
Abacavir	3	-	3	9	Náuseas, fiebre (80%), constitucionales
Amprenavir	20	3	3	10	Fiebre (70%)
Etravirina	19	1.4-2	2.4	17	-

### RASH CUTÁNEO

- Tanto el darunavir como el tipranavir han mostrado ocurrencia de rash cutáneo. (figura en el documento original).

### NEFROLITIASIS

- Existen reportes aislados que refieren que el Atazanavir se asocia a nefrolitiasis (figura en el documento original).

### TRASTORNOS DEL SNC

- Los trastornos del SNC conducen a un 2-7% de suspensión del EFV
- En general es un efecto agudo, que se resuelve dentro de las primeras 4-8 semanas
- Hispanos y negros presentan menor clearance, y mayor exposición a EFV
- Tipranavir: Aparentemente mayor riesgo de sangrado intracraneal. Utilizar con precaución en pacientes con riesgo (Ej anticoagulados o con antecedentes de ACV hemorrágico).

### HIPERLIPIDEMIA

- Aumento de síntesis y disminución de la degradación de VLDL
- Primariamente vinculada a IPs
- Secundariamente a EFV y stavudina
- Evidencias de hiperlipidemia con Tipranavir.

## ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

- Asociada con tiempo acumulado de uso de IPS
- También probablemente asociada con uso reciente de ABC y ddl
- Evaluar riesgo cardiovascular antes del inicio de TARV
- Considerar regímenes alternativos para pacientes con alto riesgo cardiovascular.

### Lecturas recomendadas

- Aukrust P, Haug CJ, Ueland T, et al. Decreased bone formation and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection: indication of normalization of the bone-remodeling process during highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:145-150.
- Bartlett JG, Gallant JE. 2005-2006 Medical management of HIV infection.
- Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:236-245.
- Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):227-228.
- Bourezane Y, Salard D, Hoen B, et al. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27(5):1321-1322.
- Brown TT, Cole SR, Li X, et al. Antiretroviral Therapy and the Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Arch Intern Med* 2005; 165(10):1179-1184.
- Bruno, R, Sacchi P, Maiocchi L, Patrino S, Filice G. Hepatotoxicity and antiretroviral therapy with protease inhibitors: A review. *Dig Liver Dis* 2006;38(6):363-373.
- Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(1):10-14. Epub 2003 Nov 25. Review.
- Carr A. Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 2):S96-S100.
- Côté H, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;346(11):811-820.
- Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Schouten J, Mickelberg K, Li Y, Hodis HN; AACTG 5078 Study Team. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005;19(9):927-933.
- D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Law M, D'Arminio Monforte A, Friis-Møller N, Kirk O, Pradier C, Weller I, Phillips AN, Lundgren JD. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: A multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371(9622):1417-1426.
- Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, et al. Severe Nucleoside-Associated Lactic Acidosis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Report of 12 Cases and Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):838-846.
- FDA. Public Health Advisory for Nevirapine, Jan 19, 2005.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292(2):191-201.
- González de Requena D, Núñez M, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Liver toxicity associated with nevirapine. *AIDS* 2002;16(2):290-291.



- Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. May 4, 2006. DHHS.
- Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. Jan 29, 2008. DHHS.
- Gutiérrez F, Padilla S, Masía M, et al. Osteonecrosis in Patients Infected With HIV : Clinical Epidemiology and Natural History in a Large Case Series From Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Jul;42(3):286-292.
- Hadigan C, Corcoran C, Basgöz N, et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284(4):472-477.
- Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001;15(2):231-239.
- Hemophilia 2000;6, 487.
- Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000.
- Hewitt RG. Abacavir Hypersensitivity Reaction. *Clin Infect Dis* 2002;34(8): 1137-1142.
- Hitti J, Frenkel L, Stek AM, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy. Results from PACT 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36(3):772-776.
- Hoy J, et al. Osteopenia in a randomized, multicenter study of protease inhibitor substitution in patients with the lipodystrophy syndrome and well-controlled HIV viremia. 7th CROI, San Francisco, CA, 2000. Abstract 208.
- Izzedine H, et al. Renal tubular transporters and antiviral drugs: An update. *AIDS* 2005;19(5): 455-462.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005;45(5):804-817.
- Miller KD, Cameron M, Wood LV, Dalakas MC, Kovacs JA. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000;133(3):192-196.
- Paiement GD, Biuiji A, Ries M. Association between chronic use of protease inhibitors and avascular necrosis of the femoral head. Annual Meeting of the American Orthopedic Association, Hot Springs, VA; June 17-20, 2000.
- Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. SADI; 2006.
- Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe Hepatotoxicity Associated with Nevirapine Use in HIV-Infected Subjects. *J Infect Dis* 2005;191(6):825-829.
- Sanne I. Severe liver toxicity in patients receiving two nucleoside analogues and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (abstract PL 9.3). *AIDS* 2000;14 (Suppl 4):S12.
- Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002;16(9):1257-1263.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Metha SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35(1): 182-189.
- Tebas P, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. 7th CROI; San Francisco, CA; 2000. Abstract 207.
- The Johns Hopkins AIDS Service; 2005.
- Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2506-2512.
- Wanke C, Gerrior J, Kantaros J, Coakley E, Albrecht M. Recombinant human growth hormone improves the fat redistribution syndrome (lipodystrophy) in patients with HIV. *AIDS* 1999 ;13(15):2099-2103.
- White AJ. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. *Sex Transm Infect* 2001;77:158-173.



## Adherencia al TARV

*Gabriela Bugarin, Celia Wainstein,  
Gustavo Kasparas*

El tratamiento de la infección por HIV, cuando está indicado, así como el del SIDA es, hoy por hoy, un tratamiento de por vida, por lo tanto, la adherencia al régimen de tratamiento es esencial para la reducción de la morbilidad. En los últimos años hemos asistido a los beneficios extraordinarios del TARV, sin embargo, el entusiasmo generado por estos éxitos recientes se ha visto opacado por factores de origen biológicos, clínicos, sociales y económicos, que limitan el acceso a los tratamientos y su éxito terapéutico.

Hoy en día se acepta que la adherencia al tratamiento tiene igual importancia que la potencia del tratamiento en sí mismo, y que se necesitan niveles muy elevados. El concepto de >95% de adherencia para lograr la supresión durable en los pacientes se encuentra en revisión. Estudios recientes han mostrado que niveles de adherencia >75% son útiles para los INNTI y de por lo menos >85% para los IP. Sin embargo, estos últimos estudios han comparado los INNTI con regímenes de IP menos potentes, como IDV sin refuerzo o NFV. Así es como otros autores han demostrado que los regímenes de IP con refuerzo son aún exitosos con niveles algo menores del 95% de adherencia. En conclusión, los regímenes actuales parecen permitir cierto grado de adherencia imperfecta en comparación con los del inicio del HAART.

La extremadamente alta proporción de replicación viral y mutación del HIV, el diferente grado de potencia de los regímenes médicos, el estado evolutivo de la infección por HIV y la experiencia previa o no que el paciente haya tenido con los ARVs, todos contribuyen a la posibilidad del éxito o falla terapéutica. No obstante, se ha vuelto muy importante que niveles diferentes de adherencia a los ARVs expliquen, en parte, la magnitud y durabilidad de la respuesta terapéutica.

En la mayoría de los estudios de HIV, donde se ha utilizado el informe personal, la adherencia al tratamiento ha mostrado una variación del 46% al 88%. Se sabe que los médicos no podemos predecir cuáles de nuestros pacientes adhieren a su

terapia y casi siempre estimamos una adherencia por encima de la real. Muchos factores han sido asociados con la adherencia así como con la falta de la misma, entre los cuales se incluyen los siguientes.

---

### ■ FACTORES PREDICTORES DE BUENA ADHERENCIA (B II)

- Habilidad del paciente para incorporar la medicación en su rutina.
- Comprensión de que la adherencia subóptima genera resistencia.
- Conocer la importancia de la toma de todas las dosis.
- Sentirse comfortable tomando sus medicaciones frente a otros.
- Cumplir con los controles clínicos.
- Soporte familiar y social adecuados.
- Creencias y actitudes positivas respecto del TARV.
- Relación estable y de confianza con el equipo médico.
- Alta percepción de autoeficacia en la toma de la medicación.
- Bajo grado de esfuerzo percibido en tomar la medicación.

---

### ■ FACTORES PREDICTORES DE MALA ADHERENCIA (B II)

- Fallas en la relación médico-paciente.
- Abuso activo de drogas o alcohol.
- Falta de comprensión por parte del paciente para identificar sus medicamentos.
- Inaccesibilidad del paciente al nivel de atención óptimo.
- Trastornos del estado de ánimo (depresión, trastorno bipolar, trastorno adaptativo con ánimo deprimido).
- Trastornos de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, estrés postraumático).
- Características de la personalidad (pesimismo, baja autoestima, apatía o mecanismos de afrontamiento disfuncionales).
- Baja percepción de autoeficacia en la toma de la medicación.
- Alto grado de esfuerzo percibido en tomar la medicación.
- Temor a la estigmatización.
- Disfunción familiar (inestabilidad familiar, violencia doméstica).

## ■ ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TARV

La relación médico-paciente juega un rol fundamental en la generación de la confianza necesaria para que oficie de sostén en la adherencia al TARV.

1. Establecer que el paciente esté listo para iniciar la terapia puede llevar 2 ó 3 consultas, donde se debe evaluar la comprensión acerca de la enfermedad y su tratamiento, la confianza en la terapia prescrita, el apoyo con que puede contar, las circunstancias de vida y la presencia o no de alteraciones del estado mental o el uso de sustancias psicoactivas, la presencia o no de depresión o tensión psicológica. Por el contrario, la adherencia no parece estar influida por características demográficas, nivel de educación, estado socioeconómico u ocupación. El paciente debe comprender que su primer TARV le va a dar la mejor chance para la evolución de su enfermedad.
2. Los trastornos psiquiátricos son frecuentes en la población HIV positiva y es uno de los factores que pueden influir negativamente en la adhesión al tratamiento. La depresión y los síntomas depresivos son los problemas psiquiátricos más comunes en personas con alguna enfermedad médica concomitante. Es ampliamente aceptado que la depresión es subdiagnosticada y subtratada en pacientes con enfermedades crónicas. En el caso específico de las personas HIV positivas, además, la correcta adherencia al TARV está marcadamente disminuida en quienes padecen depresión.  
En circunstancias de inestabilidad psicológica significativa, puede ser recomendable que el TARV pase a segundo plano si la situación clínica lo permite, asegurándose previamente la estabilidad del trastorno psiquiátrico. Criterios aún más conservadores podrían ser adecuados en aquellos pacientes en los que se plantee la reintroducción del tratamiento luego de un abandono o el cambio de drogas ARVs tras un fracaso.
3. Brindar información y educar sobre dosis, restricciones dietéticas, efectos adversos y su tratamiento.
4. Utilizar material educativo y de soporte, pastilleros y calendarios.
5. Involucrar en el proceso a la familia, pareja, amigos.
6. Simplificar, en lo posible, los regímenes, las dosis y su relación con las comidas.
7. Promover rutinas que integren el TARV a las actividades cotidianas.
8. Trabajar interdisciplinariamente con enfermeros, farmacéuticos, psicólogos, psiquiatras, personas que viven con HIV/SIDA (PVHIV), consejeros, entre otros agentes de salud.



---

## ■ CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA

1. La medicación debe ser entregada por un farmacéutico o un personal debidamente entrenado (B III).
2. El DOT se ha utilizado con éxito en poblaciones privadas de la libertad o en otros grupos, pero es complejo de implementar en la población general
3. La evaluación periódica de la adherencia en cada consulta, después de comenzar el tratamiento, es esencial para mantenerla, al identificar los obstáculos y realizar las derivaciones pertinentes.
4. Los organismos responsables deben garantizar la disponibilidad de medicamentos sin interrupciones.
5. No es ético interrumpir la entrega de medicación ARV o negar la cobertura a los pacientes no adherentes.

---

## ■ MEDICIÓN DE LA ADHERENCIA

La medición de la adherencia es difícil y carece de estándares. Ni el reporte del paciente ni el del médico son predictores de adherencia eficaces, salvo que el paciente refiera poca adherencia.

Métodos como conteo de cápsulas por sistema MEMS (Medication Event Monitoring System), conteo manual de comprimidos, pueden ser útiles aunque costosos y de difícil implementación.

Un método sencillo es la utilización de cuestionarios de autorreporte, aunque algunos autores afirman que hay tantos cuestionarios para evaluar adherencia como estudios de investigación publicados, y en la inmensa mayoría no han sido validados en los diferentes medios culturales en los que fueron utilizados. Esto ha sido claramente puesto de manifiesto al aplicar a la misma población diferentes cuestionarios, con resultados absolutamente dispares (B II).

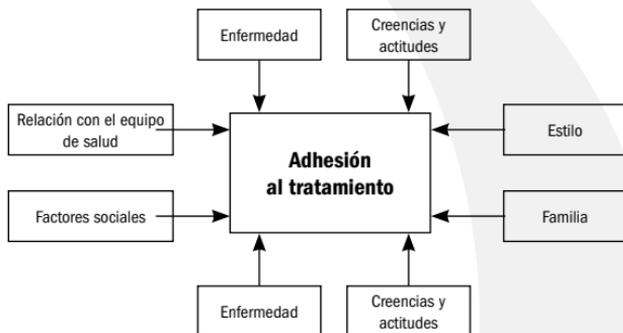
En la República Argentina hay una notoria escasez de cuestionarios de salud desarrollados en nuestro medio y de cuestionarios realizados en otros países debidamente adaptados transculturalmente y validados a nuestro entorno cultural. Utilizar simples traducciones del idioma original, o adaptaciones y validaciones realizadas en otros países, le resta confiabilidad y validez a los datos obtenidos (B II).

Es recomendable utilizar varios métodos asociados para la estimación de la adherencia. En el seguimiento rutinario, deben utilizarse métodos factibles, adaptados a la realidad de cada centro asistencial y lo más universalmente aplicables. Puede considerarse un mínimo aceptable la asociación de un cuestionario validado (A I) y el registro de retiro de medicación del servicio de farmacia (B II).

## CONCLUSIONES

1. La falta de adherencia al TARV es la principal causa de fracaso terapéutico (B II).
2. Los factores que han demostrado estar relacionados con la adherencia de una forma más relevante incluyen la complejidad del tratamiento, los efectos secundarios, los problemas psicológicos, el consumo activo de drogas y/o alcohol, la falta de soporte social y familiar, y las actitudes y creencias del paciente acerca del tratamiento (B II).
3. Se deben utilizar varios métodos asociados para la estimación de la adherencia. Puede considerarse un mínimo aceptable la asociación de un cuestionario validado y el registro de retiro del servicio de farmacia (B II).
4. Todo paciente que inicie o cambie el tipo de TARV debe ser educado sobre el tratamiento por profesionales con experiencia y conocimiento en el manejo de pacientes con infección por HIV (B III).
5. La medicación debe ser entregada por un farmacéutico o personal estrictamente entrenado (B III).
6. En los pacientes en los que no se alcancen niveles de adherencia adecuados, se deben implementar estrategias de intervención interdisciplinaria basadas en un diagnóstico médico y psicosocial de las causas de la mala adherencia (B III).
7. Los organismos responsables deben garantizar la disponibilidad de medicamentos sin interrupciones. No es ético interrumpir la entrega de medicación ARV o negar la cobertura a los pacientes no adherentes.
8. Utilizar cuestionarios validados en nuestro medio aportará datos válidos y confiables, tanto en investigación como en la práctica clínica (B III).

## ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2º CONSENSO



- *La falta de adherencia al TARV es la principal causa de fracaso terapéutico (B II).*
- *Los factores más relevantes relacionados con la adherencia son: complejidad del tratamiento, efectos secundarios, problemas psicológicos, adicción activa a sustancias, falta de soporte social y familiar y las actitudes y creencias del paciente (B II).*
- *Se deben utilizar varios métodos asociados para la estimación de la adherencia*
- *Un mínimo aceptable: la asociación de un cuestionario validado y el registro de retiro del Servicio de Farmacia (B II).*
- *El paciente que inicia o cambia el TARV debe ser educado por profesionales con experiencia y conocimiento.*
- *Debido a la diversidad de factores involucrados en la adherencia se debe trabajar en forma interdisciplinaria (B III).*
- *En los pacientes en los que no se alcancen niveles de adherencia adecuados: implementar estrategias de intervención interdisciplinaria, basadas en un diagnóstico médico y psicosocial (B III).*
- *La medicación debe ser entregada por un farmacéutico o un personal debidamente entrenado (B III).*



- **Los organismos responsables deben garantizar la disponibilidad de medicamentos sin interrupciones (B III).**
- **No es ético interrumpir la entrega de medicación ARV o negar la cobertura a los pacientes no adherentes (B III).**

## ■ Lecturas recomendadas

- Ahdieh-Grant L, Tarwater PM, Schneider MF, Anastos K, Cohen M, Khalsa A et al. Factors and temporal trends associated with highly active antiretroviral therapy discontinuation in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(4):500-503.
- Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(1):47-58.
- Argimón Pallas JM, Jiménez Villa J. Validación de cuestionarios. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 2nd ed. Madrid: Harcourt; 2000:167-175.
- Badia X, Baró E. Cuestionarios de salud en España y su uso en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;28(5):349-356.
- Badia X. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. 3ª ed. Barcelona: Editores Xavier Badia, Manuel Salameo, Jordi Alonso; 2002.
- Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis* 2006;43:939-941. Epub 2006 Aug 23.
- Bauer M, Whybrow P. Depression and other psychiatric illnesses associated with medical conditions. *Current Opinion in Psychiatry* 1999; 12(3): 325-329.
- Bonicatto S, Dew MA, Soria JJ, Seghezze ME. Validity and reliability of Symptom Checklist '90 (SCL90) in an Argentine population sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1997;32(6):332-338.
- Bonicatto S, Dew MA, Soria JJ. Analysis of the psychometric properties of the Spanish version of the Beck Depression Inventory in Argentina. *Psychiatry Res* 1998;79(3):277-285.
- Carballo E, Cadarso-Suárez C, Carrera I, Fraga J, de la Fuente J, Ocampo A et al. Assessing relationships between health-related quality of life and adherence to antiretroviral therapy. *Qual Life Res* 2004;13(3):587-599.
- Carballo E, Cadarso-Suárez C, Carrera I, Fraga J, de la Fuente J, Ocampo A et al. Assessing relationships between health-related quality of life and adherence to antiretroviral therapy. *Qual Life Res* 2004;13(3):587-599.
- Catz SL, Kelly JA, Bogart LM, Benotsch EG, McAuliffe TL. Patterns, correlates, and barriers to medication adherence among persons prescribed new treatments for HIV disease. *Health Psychol* 2000;19(2):124-133.
- Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS Care* 2000;12 (3):255-266.
- Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journout V et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001;2(1):38-45.
- Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journout V et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001;2(1):38-45.
- Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, Moore RD. Adherence to antiretroviral and pneumocystis prophylaxis in HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18(2):117-125.



- Escobar I, Campo M, Martín J, Fernandez-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37(6):775-781.
- Escobar I, Campo M, Martín J, Fernandez-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37(6):775-781.
- Gao X, Nau D. Congruence of three self-report measures of medications adherence among HIV patients. *Ann Pharmacother* 2000;34:1117-1122.
- Gao X, Nau DP, Rosenbluth SA, Scott V, Woodward C. The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *AIDS Care* 2000;12(4):387-398.
- Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(5):386-395.
- Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(5):386-395.
- Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(5):386-395.
- Glass TR, De Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H et al. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: The Swiss HIV cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(3):385-392.
- Glass TR, De Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H et al. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(3):385-392.
- Gómez C, Sánchez R. Conceptos básicos sobre validación de escalas. *Rev Col Psiquiatría* 1998;27(2):121-30.
- Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychologic variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13(13):1763-1769.
- Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychologic variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13(13):1763-1769.
- Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychologic variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13(13):1763-1769.
- Gross R et al. Boosted PI are more forgiving of suboptimal adherence than non boosted PI or NNRTI. AB N°533, Denver, CROI 2006.
- Gross R, Yip B, Lo Re V 3rd, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, Bangsberg DR, Montaner JS, Hogg RS. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis* 2006;194(8):1108-1114. Epub 2006 Sep 12.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. US Health & Human Services, January 29, 2008.
- Gulick R. Adherence to antiretroviral therapy: How much is enough? *CID* 2006;43(7):942-944.
- Haubrich R, Little SJ, Currier JS et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS* 1999;13(9):1099-1107.
- Kindelán Jaquotot JM, Del Amo Valero J, Martín Ruiz C, Saiz De La Hoya Zamacola P, Pulido Ortega F, Laguna Cuesta F. Treatment of HIV infection in patients with psychosocial problems. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(Supl. 2):19-28.
- Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee SA, Detels R, Kingsley L, Jacobson LP. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26(1):82-92.
- Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee SA, Detels R, Kingsley L, Jacobson LP. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26(1):82-92.





- Low-Beer S, Chan K, Yip B, Wood E, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, Hogg RS. Depressive symptoms decline among person on HIV protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Apr 1;23(4):295-301.
- Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, Chesney M, Child C, Wu AW et al. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care* 2005;17(1):10-22.
- Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, Chesney M, Child C, Wu AW. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care* 2005;17(1):10-22.
- Mascolini M. Crossing the waters to the post-HAART era (or Jeanette meets Amalia). *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 1999;5(12):12-23,28-33,37-43,47-51.
- Metha S, Moore RD, Graham NM. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997;11:1665-1670.
- Moralejo L, Inés S, Marcos M, Fuentes A, Luna G. Factors influencing adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. *Curr HIV Res* 2006;4(2):221-227.
- Mostashari F, Riley E, Selwyn PA, Altice SL. Acceptance and adherence with antiretroviral therapy among HIV-infected women in a correctional facility. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro* 1998;18(4):341-348.
- Pajonk FG, Naber D. Human immunodeficiency virus and mental disorders. *Current Opinion in Psychiatry* 1998; 11(3):305-310.
- Parruti G, Manzoli L, Marani Toro P, D'amico G, Rotolo S, Graziani V et al. Long-term adherence to first-line highly active antiretroviral therapy in a hospital-based cohort: Predictors and impact on virologic response and relapse. *AIDS Patient Care STDS* 2006;20(1):48-56.
- Parruti G, Manzoli L, Marani Toro P, D'amico G, Rotolo S, Graziani V et al. Long-term adherence to first-line highly active antiretroviral therapy in a hospital-based cohort: Predictors and impact on virologic response and relapse. *AIDS Patient Care STDS* 2006;20(1):48-56.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcome in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.
- Prieto L. Elaboración de un cuestionario. *FMC* 2000;7(3):138-147.
- Primer Consenso Argentino de Terapia Antiretroviral 2006. SADI.
- Rabkin JG. Prevalence of psychiatric disorders in HIV illness. *Int Rev Psychiatry* 1996; 8:157-166.
- Recomendaciones sobre tratamiento antiretroviral. SADI, enero 2008.
- Ruiz Pérez I, Oly de Labry Lima A, López Ruz MA, del Arco Jiménez A, Rodríguez Bano J, Causse Prados M, Pasquau Liaño J, Martín Rico P, Prada Pardal JL, de la Torre Lima J, López Gómez M, Marcos M, Muñoz N, Morales D, Muñoz I. Clinical status, adherence to HAART and quality of life in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2005;23(10):581-585.
- Ruiz-Pérez I, Oly de Labry-Lima A, López-Ruz MA, del Arco-Jiménez A, Rodríguez-Baño J, Causse-Prados M, Pasquau-Liaño J, Martín-Rico P, Prada-Pardal JL, de la Torre-Lima J, López-Gómez M, Marcos M, Muñoz N, Morales D, Muñoz I. Clinical status, adherence to HAART and quality of life in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2005;23(10):581-585.
- Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36(3):808-816.
- The Johns Hopkins Hospital 2001-2002 Guide to Medical Care of patients with HIV infection, Tenth Edition, John G. Bartlett.
- Tundra A, Ferrer J, Carmina R et al. Monitoring Adherence to HIV Therapy. *Arch of Int Medicine* 1999(12):1376-1377.
- Tylee A et al. Ho does the content of consultations affect the recognition by GPs of mayor depression in women? *BJGP* 1995;45:575-578.
- Tylee A, Freeling P, Kerr S. Why do GPs recognize depression in one women patient yet miss it in another? *BJGP* 1993;43:327-330.



Üstün TD, Sartorius N. Mental illness in general health care. An international study. Chichester: Wiley & Sons; 1995.

Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10(9) cells/L. *Ann Intern Med* 2003;139(10):810-816.

Zinkernagel C, Taffé P, Rickenbach M et al. Importance of mental health assessment in HIV-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(3):240-249.



# Profilaxis postexposición ocupacional al HIV

XVI

*Cristina Freuler, Stella Maris Oliva*

La mejor manera de disminuir el riesgo de adquirir una infección por HIV por exposición ocupacional es cumpliendo permanentemente con las precauciones estándar de bioseguridad.

## ■ EXPOSICIÓN OCUPACIONAL (EO)

Es toda exposición accidental que un trabajador sufra en virtud de la tarea que desempeña. Se considera exposición de riesgo a:

- Lesión percutánea.
- Contacto con piel no intacta o mucosa.

**TABLA 1.** Materiales infectantes

Sangre	Líquidos:
Tejidos	Cefalorraquídeo
Secreciones vaginales	Sinovial
Semen	Pleural
	Pericárdico
	Peritoneal
	Amniótico

La transmisión del HIV luego de una exposición percutánea se estima en aproximadamente 0,3%, por contacto con mucosa en 0,09% y es aún menor tras el contacto con piel no sana. Aumenta el riesgo la lesión profunda, la ausencia de elementos de barrera, la aguja hueca, el volumen inoculado.

## ■ RECOMENDACIONES

- Lavar inmediatamente la zona, con agua y jabón, sin lastimarla.

- Estudiar la fuente, en lo posible con test rápido para HIV, o mediante ELISA, si no se dispone de éstos. No se recomienda la determinación de Ag p24 o PCR, que aun negativas no descartan la infección. La única situación en la que se podría considerar realizar una PCR cualitativa (no CV) es ante un recién nacido de madre HIV positiva, ya que será ELISA positivo por la presencia de anticuerpos maternos, sin que ello implique infección. La profilaxis postexposición no debe ser demorada por dificultades en realizar las determinaciones o a la espera del especialista.

## INICIO DE PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

Idealmente dentro de las 2 horas y hasta un máximo de 72 horas. En muy alto riesgo considerar iniciar profilaxis postexposición hasta los 7 días, su eficacia es dudosa, no alcanzaría más allá del 25%. Pasado este tiempo, se recomienda únicamente el monitoreo de síntomas y signos de infección aguda.

### Indicaciones de profilaxis postexposición

**TABLA 2.** Profilaxis postexposición recomendada en heridas percutáneas

Tipo de exposición	Estado de infección por HIV de la fuente				
	HIV + tipo 1*	HIV + tipo 2**	Fuente conocida pero serología desconocida***	Fuente desconocida****	HIV -
Menos severa <sup>#</sup>	Recomendar profilaxis postexposición básica	Recomendar profilaxis postexposición ampliada	Habitualmente no profilaxis postexposición. Considerar profilaxis postexposición básica para fuente con factores de riesgo para HIV +	Considerar profilaxis postexposición básica en sitios donde se atienden personas con HIV +	No profilaxis postexposición
Más severa <sup>##</sup>	Recomendar profilaxis postexposición ampliada		Extremar los medios para estudiar la fuente. Considerar profilaxis postexposición básica para fuente con factores de riesgo para HIV+		

\* HIV + tipo 1: Infección asintomática o CV baja (<1.500 copias/ml).

\*\* HIV + tipo 2: Infección sintomática, primoinfección o CV alta o desconocida.

\*\*\* Fuente con serología desconocida, sin posibilidad de obtener muestras.

\*\*\*\* Fuente desconocida, por ejemplo, una aguja de un descartador.

# Menos severa: Por ejemplo, aguja sólida, herida superficial, uso de guantes.

## Más severa: Po ejemplo, gran aguja hueca, herida profunda.

"Considerar" indica que es opcional y se decide ante cada caso particular.

"Recomendar" indica que debe ofrecerse siempre.

**TABLA 3.** Profilaxis postexposición en salpicaduras sobre mucosas o piel no intacta (dermatitis, abrasiones o heridas abiertas)

Tipo de exposición	Estado de infección por HIV de la fuente				
	HIV + tipo 1*	HIV (+) tipo 2**	Fuente conocida pero serología desconocida***	Fuente desconocida****	HIV -
Volumen pequeño <sup>¶</sup>	Considerar profilaxis postexposición básica	Recomendar profilaxis postexposición básica	Habitualmente no profilaxis postexposición	Habitualmente no profilaxis postexposición	No profilaxis postexposición
Gran volumen <sup>**</sup>	Recomendar profilaxis postexposición básica	Recomendar profilaxis postexposición ampliada	Considerar profilaxis postexposición básica para fuente con factores de riesgo para HIV	Considerar profilaxis postexposición básica en sitios donde se atienden personas HIV +	

<sup>¶</sup> Volumen pequeño (gotas)

<sup>\*\*</sup> Gran volumen (bocanada)

<sup>\*\*\*</sup> Remítirse a Tabla 2,

Solo en 2 casos se ha demostrado transmisión del HIV durante el período de ventana de la fuente, por lo cual se recomienda desestimar esta posibilidad.

## TARV RECOMENDADO

### RÉGIMEN BÁSICO:

#### De elección:

- AZT 600 mg/día + 3TC 300 mg/día. Presentación: comp. 300/150 mg, indicar 1 comp. c/12 horas.

#### Alternativos:

- TDF 300 mg/día + 3TC 300 mg/día. Presentación por separado, ambas pueden administrarse una vez por día. La 3TC se presenta tanto en comp. de 150 mg como de 300 mg.
- TDF 300 mg/día + FTC 200 mg/día. Presentación: comp. 300/200 mg. Indicar 1 comp/día.

### RÉGIMEN AMPLIADO: RÉGIMEN BÁSICO + UNO DE LOS SIGUIENTES:

- LPV 800mg/día + RTV (RTV) 200mg/día. Presentación: comp. 200/100mg. Indicar 2 c/12 horas.
- EFV (ante intolerancia a inhibidores de proteasa [IP], no a embarazadas): 600 mg c/24 horas.

- ATV 400 mg/día. Presentación: caps. 200 mg Indicar 2 caps. c/24 horas. (Si se utiliza TDF en el esquema, la dosis será ATV 300 mg/ día, con RTV 100 mg c/24 horas.)
- NFV 2.500 mg/día en dos tomas. Indicar 5 comp. de 250 mg c/12 horas.

La eficacia de cualquiera de estas drogas es similar, la elección de una u otra se basará en la experiencia de cada profesional y la disponibilidad en cada centro. La profilaxis postexposición se mantendrá por 4 semanas.

#### **DROGAS NO RECOMENDADAS:**

- NVP: Hepatotoxicidad.
- ABC: Hipersensibilidad severa.
- T20: ELISA falso positivos en el control.
- ddl + D4T: Pancreatitis, hepatotoxicidad.

---

### **■ PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN CON FUENTE HIV POSITIVA**

Si la fuente tiene buena respuesta a su TARV, ofrecer un esquema semejante. Si presenta progresión clínica, aumento de CV y/o descenso de CD4, sospechar resistencia.

Se aconseja consultar al especialista, pero **no** retrasar el inicio de algún esquema de profilaxis postexposición, que luego podrá ser modificado. El especialista evaluará si se trata de un fracaso por resistencia o por falta de adherencia. Se procurará que el esquema incluya por lo menos una droga, idealmente dos, que la persona fuente no haya recibido. No es de utilidad realizar test de resistencia.

---

### **■ PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN A LA MUJER EXPUESTA EMBARAZADA**

Se deben tener en cuenta los mismos criterios que para la no embarazada para decidir profilaxis postexposición. Se le deben informar tanto los riesgos de infección para ella y el bebé, así como los efectos adversos de las drogas.

#### **DROGAS CONTRAINDICADAS DURANTE EL EMBARAZO:**

1. EFV: Teratogénica en ratas.
2. ddl + D4T: Toxicidad mitocondrial y lactoacidosis en el neonato.
3. NVP: Riesgo de fallo hepático.

---

## ■ SEGUIMIENTO DEL TRABAJADOR CON EXPOSICIONES OCUPACIONALES

A todo el que sufra una EO se le solicitará una serología basal por ELISA, que se repetirá a las 6 semanas, 3 meses y 6 meses del accidente. Si seroconvirtiera para HCV, se recomienda un control a los 12 meses. Si la fuente resulta HIV negativa, se suspenden los controles. No se recomienda la determinación de Ag p24 ni de PCR. En caso de indicarse profilaxis postexposición, se solicitará por lo menos un hemograma basal. Si se inició profilaxis postexposición suspenderla si se comprueba que la fuente era negativa. A las dos semanas de iniciada la profilaxis postexposición se hará control de hemograma y función hepática y renal, más estudios según drogas utilizadas: glucemia (3TC e IP), sedimento urinario (IDV, TDF). Ofrecer apoyo psicológico. **Recomendar medidas de protección con su pareja, especialmente las primeras 6 a 12 semanas.**

---

## ■ CONCLUSIONES

- Asegurar la inmediata accesibilidad al TARV.
- Valoración de inicio de profilaxis postexposición y su rápida implementación.
- Profilaxis postexposición adecuada a la severidad de la exposición y las características de la fuente, con esquema que favorezca la adherencia.
- Consulta con expertos, especialmente en situaciones complicadas (embarazo).
- Reevaluar al accidentado en 48-72 horas con el fin de disminuir el exceso de prescripción de profilaxis postexposición y las toxicidades.
- No se recomienda continuar la profilaxis postexposición si se ha suspendido la misma por tres días o más.
- Educación continua del personal para propiciar el uso de las precauciones estándar.
- Recordar la implementación de las medidas respecto a HBV y C, y vacunación antitetánica, si correspondiera.

## ■ PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

*Solo en 2 casos se ha demostrado transmisión del HIV durante el período de ventana de la fuente por lo cual se recomienda desestimar esta posibilidad.*

### RÉGIMEN BÁSICO:

DROGAS	DOSIS	PRESENTACIÓN	INDICACIÓN
<b>De elección</b>			
Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC)	600 mg/día  300 mg/día	Comp 300/150 mg	1 comp c/12 hs
<b>Alternativas</b>			
Tenofovir (TFV) + Emtricitabina (FTC)	300 mg/día  200 mg/día	Comp 300/200 mg	1 comp/día.
Tenofovir (TFV) + Lamivudina (3TC)	300 mg/día  300 mg/día	Comp 300 mg  Comp 150 y 300 mg	2-3 comp/día (según contenido de 3TC)
Stavudina (d4T) + Lamivudina (3TC)	80 mg/día  300 mg/día	Comp 40 mg  Comp 150 y 300 mg	2 comp c/12hs (1 de c/u) ó 1 comp a la mañana y 2-3 comp a la noche
Didanosina (ddl) + Emtricitabina (FTC)	400 mg/día  200 mg/día	Comp EC 400 mg  Comp 300 mg	2 comp/día (1 de c/u)

### RÉGIMEN EXPANDIDO RÉGIMEN BÁSICO + UNO DE LOS SIGUIENTES

DROGAS	DOSIS	PRESENTACIÓN	INDICACIÓN
<b>De elección</b>			
Lopinavir + ritonavir	800 mg/día 200 mg/día	Comp 200/50 mg	2 comp c/12 hs
Efavirenz	600 mg/día	Comp 600 mg	1 comp c/24hs
Atazanavir*	400 mg/día	Caps 200 mg	2 caps c/24 hs
<i>Si se utiliza TDF en el esquema la dosis será ATV 300 mg/día, con RTV 100 mg c/24 hs.</i>			
Nelfinavir	2500 mg/día	Comp 250 mg	5 comp c/12 hs

*La eficacia de cualquiera de estas drogas es similar, la elección de una u otra se basará en la experiencia de cada profesional y la disponibilidad en cada centro.*

*\*Si se usa TFV, indicar ATV 300mg/día más RTV 100 mg c/24 hs.*

## Lecturas recomendadas

- Bangsberg D, Goldshmidt RH. Postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *JAMA* 1999;282(17):1623-1624.
- Bangsberg D, Hecht F, Charlebois E et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000;14(4):357-366.
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999 ;354(9184):1084-1089.
- Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997; 337(21):1485-1490
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(18):1173-1180.
- Deveres HL, Youle M, Johnson MA et al. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999;13(18):123-127.
- Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW et al. Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *J Infect Dis* 1998;177(3):557-564.
- Frenkel LM, Cowles MK, Shapiro DE et al. Analysis of the maternal components of the AIDS clinical trial group 076 zidovudine regimen in the prevention of mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus types 1. *J Infect Dis* 1997;175(4):971-974.
- Gerberding JL. Occupational exposure to HIV in health care setting. *N Engl J Med* 2003;348:9.
- Henderson DK, Warren G. HIV Postexposure prophylaxis in the 21st century. *Magnuson Clinical Center, Bethesda, Maryland, USA. Emerging Infections Diseases*. 2001; 7. Center for Disease Control.
- National Center for Infectious Diseases Updated U.S. Public Health Service Guidelines for Management of Occupational Exposures to HIV a Recommendations for Post-exposure Prophylaxis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(RR09);1-17.
- Otten R, Smith D, Pullium J et al. Potent efficacy of post-exposure prophylaxis (PEP) up to 72 hours after intravaginal exposure of pig-tailed macaques with a human derived retrovirus (HIV2). *Proceedings of the 4th Decennial Conference on Nosocomial Infections*; 2000; Atlanta, Georgia. Center for Disease Control and Prevention; 2000.
- SADI. Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la infección por HIV. Cap. XII, págs. 119-127, enero 2008.
- Tsai CC, Emau P, Follis KE et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV<sub>mac</sub> infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998;72(5):4265-4273.



## **Profilaxis postexposición no ocupacional**

*Alejandra Monticelli, Ricardo Marino*

### ■ INTRODUCCIÓN

El número de personas que consultan por exposiciones no ocupacionales (ENO) al HIV ha ido incrementándose en los últimos años. Es probable que ello se deba a que en la actualidad hay mayor información sobre el tema. También el número de denuncias por abuso sexual ha ido en aumento. En cambio, en el caso de adictos por vía intravenosa (AVIV) la consulta es menos frecuente.

Es importante resaltar que la prevención de la transmisión del HIV continúa siendo el método más efectivo para evitar el contagio.

En cuanto a la profilaxis postexposición no ocupacional, sólo debe considerarse en situaciones que se produzcan esporádicamente.

Las víctimas de abuso sexual deben ser asistidas en programas de tratamiento y asesoramiento, en un contexto en que se reconozcan los traumas físicos y psicosociales que sufren las personas en estas circunstancias. El profesional que recibe a estos pacientes debe realizar un correcto examen físico para evaluar consecuencias que puedan tener implicancias legales, pero, además, indicar estudios de laboratorio para descartar embarazo y enfermedades de transmisión sexual.

La profilaxis con drogas antirretrovirales no debe usarse para reemplazar la adopción y el mantenimiento de conductas para prevenir la exposición: abstinencia sexual, sexo con personas no infectadas, uso correcto del preservativo, no utilizar drogas endovenosas o utilizar equipos estériles.

La profilaxis postexposición ocupacional ha sido recomendada y es utilizada en la actualidad; en el caso de la ENO no existen datos definitivos que avalen la efectividad de estas terapias.

## ■ TRATAMIENTO DE LA ENO

Los trabajadores de la salud deben poder proveer a sus pacientes de un sistema ágil y rápido de evaluación, asesoramiento y seguimiento en los casos de exposición sexual, sanguínea u otra ENO. En la exposición sexual, además del riesgo de adquirir HIV, deben considerarse otras infecciones de transmisión sexual y el embarazo; en la sanguínea, HBV o HCV.

### CONSIDERACIONES SOBRE EL USO DE AGENTES ARVs

La decisión de indicar profilaxis ARV a las personas después de la ENO, con el fin de disminuir el riesgo de infección al HIV, debe balancear los posibles beneficios versus los riesgos. Los factores que influyen en la potencial eficacia de esta intervención incluyen: la probabilidad de que la fuente sea HIV positivo, la posibilidad de transmisión, el intervalo de tiempo entre la exposición y el comienzo de la terapia, la eficacia de las drogas indicadas y la adherencia del paciente.

El mayor beneficio potencial de la profilaxis ARV en la ENO es la reducción de la posibilidad de adquirir la infección por HIV.

El HIV puede ser transmitido eficientemente por transfusión sanguínea. Se estima que el 95% de los receptores de sangre contaminada se infectan. La probabilidad de transmisión es menor por uso de drogas inyectables o exposición sexual. El riesgo de transmisión por episodio de exposición a agujas o jeringas endovenosas es 0,67%, por episodio de exposición percutánea el riesgo es de 0,3%.

En la Tabla 1 se expresa el riesgo de transmisión de infección por HIV por episodio de relación sexual sin preservativo.

**TABLA 1.** Riesgo de transmisión de HIV por un episodio de relación sexual sin preservativo

Relación sexual	Porcentaje %	Calificación
Anal receptiva	0,8-3%	AR
Vaginal receptiva	0,05-0,8%	MR
Anal insertiva	0,05-0,8%	MR
Vaginal insertiva	0,05-0,8%	MR
Oral receptiva con eyaculación	0,01-0,05%	BR

*Receptiva:* Se entiende cuando la penetración la realiza una persona HIV positiva.

*Insertiva:* Es cuando la penetración la realiza una persona HIV negativa a una persona HIV positiva.

*AR:* Alto riesgo.

*BR:* Bajo riesgo.

*MR:* Mediano riesgo.

**TABLA 2.** Riesgo de transmisión en 415 parejas serodiscordantes no tratadas

CV	Transmisión/100 personas-año
<400 copias/ml	0
400-3.500 copias/ml	4,8
3.500-50.000 copias/ml	14,0
>50.000 copias/ml	23,0

Los estudios realizados en trabajadores de la salud y mujeres embarazadas sugieren que la profilaxis ARV es útil en la exposición al HIV, pero estos datos no pueden ser aplicados a la ENO al HIV. Se necesitan nuevos estudios para concluir sobre la utilización de agentes ARVs en la prevención de la infección por HIV en exposiciones no ocupacionales.

Los reportes de datos acumulados demuestran que la profilaxis postexposición iniciada dentro de las 72 horas después de la exposición y continuada por 28 días reduce el riesgo de adquirir HIV.

Los riesgos potenciales de la profilaxis postexposición serían:

- a. Reducción de las medidas de prevención.
  - b. Toxicidad por drogas.
  - c. Adquisición de cepas resistentes.
- a. **Reducción de las medidas de prevención:** Existen, en la actualidad, evidencias que demuestran que los riesgos teóricos mencionados no parecen ser un problema mayor. Hay datos que demuestran que la posibilidad de disponer de profilaxis postexposición no incrementó el comportamiento de riesgo. Un estudio realizado en San Francisco reveló que el 72% de las personas que habían sufrido una ENO mostró una disminución de las conductas de riesgo en los 12 meses siguientes del reporte basal de la exposición, un 14% no reportó cambio alguno, pero un 14% mostró un incremento de las conductas de riesgo. Además, un 17% requirió un segundo curso de profilaxis dentro del año de haber recibido el primero. Esto indica que se mantiene un número importante de personas que no eliminan las conductas con riesgo. Otro estudio arrojó resultados semejantes.
- b. **Toxicidad por drogas:** Todos los ARVs producen efectos adversos. De acuerdo con los registros de los EE.UU., de 107 personas medicadas por ENO, el 22% tuvo que suspender el tratamiento y en la mitad de los casos, cambiarlo por efectos adversos. Entre 1997-2000, la FDA reportó 22 eventos adversos severos en personas que tomaron NVP como parte de su profilaxis postexposición, tanto en exposiciones ocupacionales como no ocupacionales; se reportó

hepatotoxicidad severa en 12, con 1 requerimiento de trasplante hepático; 14 reacciones cutáneas severas; y 4 con reacción hepática y cutánea. Por lo planteado, no se recomienda utilizar NVP en la profilaxis. *Por otro lado, las medicaciones prescritas para los efectos adversos tienen interacciones con el TARV profiláctico, por lo que deben ser evaluados y tratados por personal entrenado en el tema.*

- c. **Adquisición de cepas virales resistentes:** Si el paciente no tiene adherencia y la fuente está infectada con una cepa resistente, la profilaxis postexposición puede fallar. Si la persona seroconvierte, se sugiere realizar test de resistencia para guiar futuras decisiones terapéuticas. La mayoría de las exposiciones no ocupacionales no llevan a la infección y el uso de tratamiento combinado puede disminuir aún mas el riesgo, por lo tanto es poco probable que se produzcan virus resistentes.

### **COSTO-EFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS POST ENO**

Una evaluación de costo-beneficio realizada en EE.UU. reportó que la profilaxis post-ENO fue costo-efectiva sólo en situaciones en las cuales la pareja sexual tenía infección por HIV, o después de una práctica receptiva no protegida anal con una persona homosexual o bisexual con estado serológico desconocido. Resultados similares se observaron en un estudio realizado en Francia. Guías menos restrictivas resultan en mayor número de prescripciones para disminuir el riesgo de exposición, ésta práctica demostró no ser costo-efectiva.

### **INDICACIONES**

No olvidar que la prevención de la transmisión es el método más efectivo para evitar el contagio.

#### **a. Relaciones sexuales no protegidas con pareja HIV positiva**

<b>Vaginal</b>	Receptiva	Recomendar
	Insertiva	Considerar
<b>Anal</b>	Receptiva	Recomendar
	Insertiva	Considerar
<b>Oral</b>	Con eyaculación	Considerar
	Sin eyaculación	No profilaxis postexposición

Ante serología desconocida de la fuente, sólo se indicará profilaxis si el profesional considera que existe alto riesgo de que el contacto sea positivo por sus hábitos (adicto endovenoso, trabajador sexual, etc.).

### **b. Relaciones sexuales protegidas con rotura de preservativo**

- Con pareja HIV positiva que recibe TARV y tiene CV indetectable, considerar profilaxis postexposición.
- Con persona de alto riesgo de infección HIV, evaluar cada caso en particular, considerando la frecuencia de que tales situaciones se repitan.

### **c. Violación**

Las características de un violador lo ubican entre las personas con alto riesgo de ser HIV positivo, y debe ser considerado como tal, salvo que existiera la posibilidad de estudiarlo.

La situación es esporádica, por lo tanto, si ha habido penetración y/o eyaculación, se indicará profilaxis **siempre**, recordando que la relación es en general traumática, provocando laceraciones y heridas que aumentan la posibilidad del contagio.

### **d. Situaciones especiales**

- Pinchazos accidentales en plazas, playas o la vía pública: No profilaxis post-exposición.
- Mordeduras: No profilaxis postexposición. Considerar tratamiento en algunos casos de mordeduras profundas con sangre visible efectuadas por personas HIV positivas o con alto riesgo de serlo.

**TABLA 3.** Definición de riesgo

<b>Riesgo mayor</b>	<b>Riesgo menor</b>
Exposición de: Vagina, recto, ojos, boca u otra mucosa, piel no intacta o contacto percutáneo.	Exposición de: Vagina, recto, ojos, boca u otra mucosa, piel no intacta o contacto percutáneo.
Con: Sangre, semen, secreciones vaginales o rectales, leche o cualquier fluido que esté visiblemente contaminado con sangre.	Con: Orina, secreción nasal, saliva sudor o lágrimas sin sangre visible.
Cuando: La fuente es HIV positivo.	Cuando: La fuente es sospechosa o conocida de ser HIV positiva.

### **COMENTARIO**

- **La profilaxis postexposición no ocupacional no debe ser indicada para:**
  - **Personas con bajo riesgo de exposición (por ejemplo, contacto con fluidos con piel sana).**
  - **En personas que llegan a la consulta después de 72 horas del probable contacto.**

- **Se debe considerar el uso de agentes ARVs después de una ENO con riesgo elevado**, para hacer una intervención precoz, teniendo en cuenta la adherencia al tratamiento.

El médico y el paciente deberán tener en cuenta el grado del riesgo de infección, la toxicidad, el costo del TARV y la adherencia a la terapia.

**Los médicos que decidan el uso de la profilaxis postexposición TARV deben ser profesionales altamente entrenados en el manejo de la enfermedad por HIV.**

- **La profilaxis ARV no deberá ser administrada por decisión del paciente, ya que es una medicación compleja y no constituye un tratamiento de primo-infección por HIV.**

## SEGUIMIENTO DE PERSONAS EXPUESTAS A ENO

- Test de ELISA para HIV: Basal, 6 semanas, 12 semanas y 6 meses.
- Anticuerpos para HBV y HCV.
- Test para *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* y *Trichomonas vaginalis*.
- Hemograma y hepatograma.
- Asesorar en cuanto a la conducta de riesgo desde la primera visita.
- Ofrecer inmunización para hepatitis A y B, si no la hubiere recibido.
- Reforzar los mensajes de prevención y aconsejar la adherencia a la medicación.
- Explicar cuáles pueden ser los síntomas en caso de infección aguda.
- Si el paciente es HIV +, en la evaluación basal cambiar la profilaxis por un tratamiento ARV óptimo, si tiene indicación.
- En caso de signos o síntomas compatibles con seroconversión, solicitar Ag p24, CV y confirmar diagnóstico con detección de anticuerpos por los métodos convencionales.
- *Todas las personas que reciben tratamiento deben firmar "consentimiento informado"*.
- Valoración de los efectos adversos de la profilaxis postexposición clínicos y de laboratorio con hepatograma, hemograma y análisis de orina (si se utiliza IDV) a las 2 y 4 semanas.

- Personas <16 años en el momento de la exposición deben ser evaluadas antes de iniciar el tratamiento por pediatra con experiencia en el uso de ARVs en niños y adolescentes. También se debe realizar reporte legal cumpliendo con los requisitos de acuerdo con cada situación.

Las mujeres embarazadas o con potencialidad de embarazo como consecuencia de la exposición, deben ser evaluadas por un obstetra y por especialistas en HIV antes de iniciar el tratamiento. Deben recibir información acerca de los limitados datos disponibles con relación a seguridad para el feto, sobre el riesgo de toxicidad a largo plazo y el riesgo según la edad gestacional al inicio del tratamiento. El CDC (*Centers for Disease Control*, EE.UU.) tampoco recomienda tratamiento para la prevención de infección por HIV en las mujeres seronegativas embarazadas por hombres HIV positivos.

## ■ PROFILAXIS RECOMENDADA

Hasta la fecha, no hay esquema ARV de definitiva eficacia.

### 2 INTI MÁS 1 IP CON REFUERZO DE RTV O EFV

#### ***NRTI de elección:***

AZT 600 mg/día + 3TC 300 mg/día. Presentación: comprimido 300/150mg, indicar 1 comp. c/12 hs.

#### ***Alternativos:***

- a. TDF 300 mg/día + FTC 200 mg/día. Presentación: comp. 300/200. Indicar 1 comp/día.
- b. TDF 300 mg/día + 3TC 300 mg/día. Presentación por separado, ambos pueden administrarse una vez por día. El 3TC en comprimidos de 150 mg Y 300 mg.

#### ***IP:***

- LPV 800mg/día + RTV 200 mg/día. Presentación: comp. 200/100 mg. Indicar 2 c/12 hs.
- ATV 300 mg/día. Presentación: caps. 300 mg. Indicar 1 cáp. ATV con RTV 100 mg/cada 24 horas. En algunos casos se puede utilizar ATV 400 mg/d. Presentación: cáps. 200 mg.
- FPV 2.800 mg/día. Presentación: comp. 700 mg. Indicar 2 comp. c/12 horas, o FPV 1.400 mg/día con RTV 200 mg/día, indicados 700 mg c/12 horas más 100 mg c/12 horas.

- SQV 2.000 mg/día. Presentación: comp. 200 mg. Indicar 5 comp. c/12 horas, con refuerzo de RTV 200mg/día, indicados 100 mg c/12 horas.

### **EFV 600 MG (ANTE INTOLERANCIA A IP O EN MUJERES NO EMBARAZADAS).**

#### **Recomendación de 2 INNTI**

- Exposición con fuente desconocida y prevalencia de resistencia al HIV en la comunidad <15%.
- Fuente HIV positiva conocida, que nunca usó TARV o con TARV y baja probabilidad de tener resistencia.

#### **Recomendación de 2 NRTI + IP con refuerzo**

- Contacto con HIV positivo sintomático o antecedentes de resistencia a drogas.
- Exposición con HIV desconocido con alta incidencia de resistencia a drogas en la comunidad >15%.
- En situaciones de abuso sexual a niños.

---

## **■ TRATAMIENTOS NO RECOMENDADOS**

- NVP: Hepatotoxicidad.
- ABC: Hipersensibilidad.
- ddl-D4T: Pancreatitis, hepatotoxicidad.

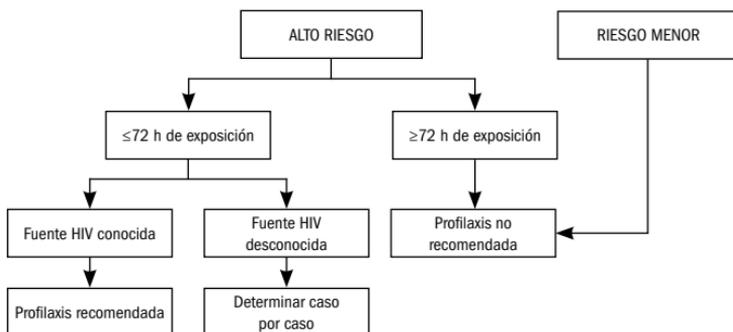
La asociación de triple nucleósidos se puede iniciar sólo cuando no es posible alguna de las alternativas arriba mencionadas. No está demostrado que tres drogas sean mejor que dos. Esta recomendación es para casos en los que no se conocen datos de la fuente potencialmente infectada. Para casos de exposición con fuente conocida, la conducta terapéutica se basará en los antecedentes de tratamientos con ARVs previos y/o actuales del paciente infectado.

---

## **■ PROFILAXIS RECOMENDADAS PARA ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL**

- Ceftriaxona 125 mg IM (una dosis) o ciprofloxacina 500 mg + metronidazol 2 g VO (una dosis) + azitromicina 1 g (una dosis) o doxiciclina 100 mg VO 2 veces al día durante 7 días.

## ALGORITMO PARA EVALUACIÓN TRATAMIENTO DE ENO



### ■ ASALTO O ABUSO SEXUAL A NIÑOS

La infección por HIV ha sido reportada en niños con factor de riesgo conocido de abuso sexual. En estos casos, la serología para HIV debería ser considerada.

Existen datos insuficientes relacionados a la eficacia y seguridad de la profilaxis postexposición tanto en niños como en adultos. Sin embargo, el tratamiento ARV es bien tolerado por infantes y niños con y sin infección por HIV. En suma, los niños que reciben tales tratamientos tienen un mínimo riesgo de desarrollar reacciones adversas serias debido al corto período de tiempo recomendado para profilaxis.

En aquellos casos en los cuales un niño se presenta a un centro de salud dentro de las 72 horas de producida la exposición sexual así como en quienes tienen alto riesgo de transmisión de HIV con la posibilidad de un cumplimiento adecuado de la medicación, el beneficio potencial de la profilaxis es superior al riesgo de presentar reacciones adversas. Si la profilaxis es considerada, se debe consultar a un profesional especializado en niños infectados por HIV para realizar el seguimiento correspondiente.

El riesgo de adquirir otras enfermedades de transmisión sexual por abuso o asalto sexual no ha sido bien determinado, por lo tanto, el tratamiento preventivo en estas circunstancias no estaría recomendado debido a:

- Baja prevalencia de ETS luego de un abuso o asalto sexual en niños.
- Bajo riesgo de infecciones ascendentes en niñas prepuberales.
- Alta posibilidad de seguimiento adecuado.

En algunas circunstancias, padres o tutores pueden solicitar tratamientos específicos independientemente del bajo riesgo comentado previamente.

- En estas circunstancias, puede considerarse la realización de tests diagnósticos para *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* y *Trichomonas vaginalis*.

## CONCLUSIONES

- Se debe insistir en la disminución de las prácticas con riesgo y restringir el uso de estos tratamientos sólo para exposiciones con alto riesgo.
- Realizar profilaxis postexposición sólo en accidentes aislados y cuando consultan antes de las 72 horas para aquellos casos que tienen riesgo alto o moderado.
- Firmar consentimiento informado (si se indica profilaxis postexposición).
- Mantener tratamiento con 2 ó 3 drogas por 28 días y realizar controles de laboratorio antes, durante y al finalizar la profilaxis postexposición.
- Recomendar la utilización de medidas de barrera para los contactos sexuales.
- No se recomienda continuar la profilaxis postexposición si se ha suspendido la misma por tres días o más.
- No olvidar incluir estudios de diagnóstico y tratamiento para ETS.

## PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL 2<sup>do</sup> CONSENSO

### INDICACIONES

*Relaciones sexuales no protegidas con pareja HIV +*

VAGINAL	Receptiva	Recomendar
	Insertiva	Considerar
ANAL	Receptiva	Recomendar
	Insertiva	Considerar
ORAL	Con eyaculación	Considerar
	Sin eyaculación	No PPE

### **VIOLACIÓN**

- Recordar que la relación es traumática, provocando laceraciones y heridas que aumentan la posibilidad del contagio.
- Si ha habido penetración con o sin eyaculación, se indicará profilaxis SIEMPRE y con 3 drogas.
- Se destaca la importancia de estudiar a la fuente, si fuera posible.

---

### **PROFILAXIS NO OCUPACIONAL**

- Ante serología desconocida de la fuente se indicará profilaxis si el profesional considera exposición de alto riesgo.
- Pinchazos accidentales: no PPE.
- Mordeduras: no PPE (excepto con sangre visible de HIV + o alto riesgo de serlo).
- La profilaxis debe ser indicada tan pronto como sea posible y no más allá de las 72hs.
- Duración 28 días

---

### **PROFILAXIS RECOMENDADA**

- Hasta la fecha no hay esquema antirretroviral de definitiva eficacia.
- **2 NRTI + IP boosteado con Ritonavir o Efavirenz.**

### **INTI RECOMENDADOS**

- AZT 600 mg/día + 3TC 300 mg/día.
- Tenofovir 300 mg/día + 3TC 300 mg/día.
- Tenofovir 300 mg/día + emtricitabina (FTC) 200 mg/día.

### **IP**

- Lopinavir 800 mg/día + ritonavir 200mg/día. Indicar c/12 hs.
- Atazanavir 300 mg/día con ritonavir 100 mg.c/ 24hs.
- Fosamprenavir 700 mg con ritonavir 100 mg.c/12hs.
- Saquinavir 1.000 mg con ritonavir 100 mg.c/12hs.

### **INNTI**

- Efavirenz 600 mg. (no en embarazadas)

## **2 NRTI: RECOMENDACIÓN**

- *Exposición con fuente desconocida y prevalencia de resistencia al HIV en la comunidad <15%.*
- *Fuente HIV + conocida que nunca usó TARV o con TARV y baja probabilidad de tener resistencia.*

## **2NRTI + IP CON REFUERZO**

- *Contacto con HIV+ sintomático o antecedentes de resistencia a drogas.*
- *Exposición con HIV desconocido con alta incidencia de resistencia a drogas en la comunidad >15%.*
- *En situaciones de abuso sexual a niños.*

## **Lecturas recomendadas**

- A Winston A, McAllister J, Amin J, Cooper DA, Carr A. The use of a triple nucleoside-nucleotide regimen for non-occupational HIV post-exposure prophylaxis. *HIV Med.* 2005;6(3):191-7.
- Antiretroviral Post exposure prophylaxis after sexual, injection drug use or other non occupational exposure to HIV in the United States, *MMWR* 2005;54(RR-2).
- Arch Intern Med* 2004;164-46.
- Bamberger JD, Waldo CR, Gerberding JL, Katz MH. Postexposure prophylaxis for human immunodeficiency virus (HIV) infection following sexual assault. *Am J Med* 1999;106(3):323-326.
- Beebe DK. Sexual assault: The physician's role in prevention and treatment. *J Miss State Med Assoc* 1998;39(10):366-369.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases treatment Guidelines 2002. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR-6):1-78.
- Centers for Disease Control and Prevention. Technical guidance on HIV counselling. *Mor Mortal Wkly Rep* 1993;42(RR-2):11.
- Chesney MA, Lurie P and Coates TJ. Strategies for addressing the social and behavioral challenges of prophylactic HIV vaccine trials. *J Acquir Immune Defic Syndr Retrovirol* 1995;9(1):30-35.
- Downs AM and De Vicenzi I. Probability of heterosexual transmission of HIV: Relationship to the number of unprotected sexual contacts. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;11(4):388-395.
- Fisher M, Benn P, Evans B, Pozniak A, Jones M, Maclean S, Davidson O, Summerside J, Hawkins D; Clinical Effectiveness Group (British Association for Sexual Health and HIV). UK Guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *Int J STD AIDS* 2006;17(2):81-92.
- Guía de Actuación para la profilaxis post-exposición no ocupacional al HIV. Gesida/Ceescat Plan Nacional sobre el Sida. España; 2004.
- HIV post exposure following non occupational exposure. Background paper for WHO consultation. Sep. 3-5, 2005.
- HIV post exposure prophylaxis following non-occupational exposure: Background paper for WHO consultation M. Roland. San Francisco General Hospital Positive Health Program, University of California. San Francisco, September 2005.

Human immunodeficiency virus post-exposure prophylaxis adolescents and children. Roland Clayton Merchant and Reza Keshavarz. *Pediatrics* 2001; 108; 38. DOI; 10.142/peds. 108. 2 e 38. Actualizada a septiembre 2006.

Livrozet JM and others. The bill study: Safety of a short course nevirapine containing regimen after HIV exposure. Abstract H-529. Abstract of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. December 16-19, 2005. Washington DC.

MMWR. Management of possible sexual, injecting-drug-use, or other nonoccupacioanl exposure to HIV, including considerations related to antiretroviral therapy. Public Health Service Statement. September 25, 1998, vol 47/ N° 17.

N Engl J Med 2000;342:921.

Petter LM, Whitchill DL. Management of female sexual assault. *Am Fam Physician* 1998;58(4):920-926, 929-930.

Profilaxis tras exposició n ocupacional al VIH. Jesús Almeda Ortega. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre l'HIV/ Sida a Catalunya, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona AIDS Cyber J 2006;9(2).

Recomendaciones de Gesida/ Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento ARV en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Diciembre 2005.

Recomendaciones sobre tratamiento ARV. Sociedad Argentina de Infectología -Comisión de Sida-; 2006.

Rey D, Partisani M, Hess-Kempf G, Krantz V, Priester M, Cheneau C, Bernard-Henry C, de Mautort E, Decroix L, Lang JM. Tolerance of a short course of nevirapine, associated with 2 nucleoside analogues, in postexposure prophylaxis of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(4):1454-1456.

Roland ME. Postexposure prophylaxis alter sexual exposure to HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(1):39-46.

Vittinghoff E, Douglas J, Judson F et al. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999;150(3):306-311.

Wiley JA, Hershkorn SJ and Padian NS. Heterogeneity in the probability of HIV transmission per sexual contact: The case of male-to-female transmission in penile-vaginal intercourse. *Stat Med* 1989;8(1):93-102.



# **Glosario**





<b>3TC</b>	Lamivudina.
<b>ABC</b>	Abacavir.
<b>Ag p24</b>	Antígeno p24.
<b>APV</b>	Amprenavir.
<b>ARVs</b>	Antirretrovirales.
<b>ATV</b>	Atazanavir.
<b>ATV/r</b>	Atazanavir + ritonavir.
<b>AZT</b>	Zidovudina.
<b>bDNA</b>	<i>Branched</i> DNA.
<b>CD4</b>	Células con receptores CD4.
<b>CGB</b>	Cápsulas de gelatina blandas.
<b>CV</b>	Carga viral.
<b>D4T</b>	Estavudina.
<b>ddI</b>	Didanosina.
<b>DRV</b>	Darunavir.
<b>DRV/r</b>	Darunavir/ritonavir.
<b>EFV</b>	Efavirenz.
<b>ELISA</b>	Enzimoimmunoanálisis.
<b>ENF o T20</b>	Enfuvirtide.
<b>ETR</b>	Etravirina.

<b>FPV/r</b>	Fosamprenavir + ritonavir.
<b>FPV</b>	Fosamprenavir.
<b>FTC</b>	Emtricitabina.
<b>HBV</b>	Virus de la hepatitis B.
<b>HCV</b>	Virus de la hepatitis C.
<b>HIV</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana.
<b>HIV-RNA</b>	Ácido ribonucleico del HIV.
<b>IDV</b>	Indinavir.
<b>INNTI</b>	Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.
<b>INTI</b>	Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa.
<b>IP</b>	Inhibidores de la proteasa.
<b>IRIS</b>	Síndrome de reconstitución inmune.
<b>LPV/r</b>	Lopinavir + ritonavir.
<b>LPV</b>	Lopinavir.
<b>MVC</b>	Maraviroc.
<b>NASBA</b>	Amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos.
<b>NFV</b>	Nelfinavir.
<b>NVP</b>	Nevirapina.

<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>PEG-IFN</b>	Interferón peglado.
<b>PVHIV/ SIDA</b>	Personas que viven con HIV/ sida.
<b>RAL</b>	Raltegravir
<b>RBV</b>	Ribavirina.
<b>RT-PCR</b>	PCR acoplada a transcriptasa reversa.
<b>RTV</b>	Ritonavir.
<b>SIDA</b>	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

<b>SQV/r</b>	Saquinavir + ritonavir.
<b>SQV</b>	Saquinavir.
<b>TARV</b>	Tratamiento antirretroviral.
<b>TBC</b>	TBC: Tuberculosis.
<b>TDF/FTC</b>	Tenofovir + emtricitabina.
<b>TDF</b>	Tenofovir.
<b>TMC 114</b>	Darunavir.
<b>TPV</b>	Tipranavir.
<b>TV</b>	Transmisión vertical.
<b>UDI</b>	Usuario de drogas intravenosas