

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

País: Uruguay

Título: *INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH-SIDA) – GUÍAS PARA DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL Y MONITORIZACIÓN ADULTOS Y EMBARAZADAS*

Institución: Ministerio de Salud Pública

Año: 2006

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

INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH-SIDA)

Guías para diagnóstico, tratamiento antiretroviral
y monitorización adultos y embarazadas



Uruguay 2006

Autoridades

MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

Dra. María Julia Muñoz

SUB SECRETARIO DE SALUD PÚBLICA

Dr. Miguel Fernández Galeano

DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD

Dr. Jorge Basso

SUB DIRECTOR GENERAL DE LA SALUD

Dr. Gilberto Ríos

DIVISIÓN SALUD DE LA POBLACIÓN

Dra. Liliana Etchebarne

DIRECCIÓN PROGRAMA PRIORITARIO DE ITS/SIDA

Soc. María Luz Osimani

Equipo Técnico

Autores:

- Braselli, Adelina (1)
- Chiparelli, Hector (2)
- Dutra, Anibal (3)
- Gonzalez, Alicia (4)
- Mansilla, Mariela (5)
- Marchese, Annabella (6)
- Mogadsky, Cristina (7)
- Savio, Eduardo (8)
- Visconti, Ana (9)

Cargos y grados académicos

- (1) Médica Infectóloga – Internista. Prof. Enf. Infecciosas – Facultad de Medicina (UDELAR). Miembro de la Comisión de Educación Médica Continua de CASMU. Miembro de la Comisión de Impacto Psico-Social de la Infección por VIH-SIDA del Sindicato Médico del Uruguay (SMU).
- (2) Jefe Unidad de Virología – Servicio Nacional de Laboratorio de Salud Pública (MSP). Prof. Agdo. Depto. de Bacteriología y Virología – Instituto de Higiene. Fac. de Medicina (UDELAR) Prof. Adj. Depto. de Laboratorio – Hospital de Clínicas. Fac. de Medicina (UDELAR).
- (3) Médico Infectólogo. Profesor Adjunto de Clínica de Enfermedades Infecciosas- Facultad de Medicina- (UDELAR). Servicio de Enfermedades Infecciosas (ASSE-MSP). Médico Infectólogo Asociación Española Primera de Socorros Mutuos.
- (4) Médico Pediatra. Policlínica de Infectología, Banco de Previsión Social (BPS), Integrante del Comité de Infecciones del BPS. Pediatra Honoraria Policlínica de Infectología, Centro Hospitalario del Pereira Rossell. Asesor Temporario de OPS-OMS, en Pediatría.

- (5) Médica Infectólogo/Internista. Servicio de Enfermedades Infecciocontagiosas (ASSE-MSP). Médica Infectóloga del Centro Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU) Medicina Preventiva/ Coordinadora Comité de Control de Infecciones Intrahospitalarias. Profesora Adjunta de Enfermedades Infecciosas de Facultad de Medicina (UDELAR).
- (6) Médica Administradora de Servicios de Salud. Directora Hospital Pasteur. Médica Adjunta del Programa Nacional de Tuberculosis.
- (7) Médica Especialista en Microbiología, Especialista en Enfermedades Infecciosas, Jefe de Laboratorio de la Asociación Española, Jefe de Infectología de la Asociación Española, Presidente del Comité de Infecciones de la Asociación Española, Asesor Temporario de OPS-OMS en Laboratorios de Microbiología, Prof. Adj. de Bacteriología y Virología –Facultad de Medicina– (UDELAR).
- (8) Médico Infectólogo. Profesor Director de la Cátedra y Clínica de Enfermedades Infecciosas –Facultad de Medicina– (UDELAR). Asesor en Infectología de DIGESA-MSP.
- (9) Médica Ginecotóloga Centro Materno Infantil de VIH-SIDA Centro Hospitalario Perieria Rossell (CHPR); Prof Adjunta Encargada Curso Clínico G III; Escuela de Parteras (UDELAR). Asistente de Ginecotología (UDELAR).

Grupo de Trabajo para la Elaboración de un Consenso de Guías de Práctica Clínica en VIH/SIDA (Ordenanza Ministerial 288/13.04.2005)

Supervisores:

1.- Carmem Lucia Oliveira da Silva:

Médica. Postgrado en Pediatría por la Universidad Federal de Río Grande del Sur. Médica Pediatra responsable del Centro Ambulatorio de Niños/as con VIH-SIDA del Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Miembro del Comité de Tratamiento Antiretroviral en niños/as del Programa Nacional de ITS/SIDA del Ministerio de Salud del Brasil. Consultora del Centro Internacional de Cooperación Técnica en VIH y SIDA – (CICT) del Programa Nacional de ITS/SIDA del Ministerio de Salud de Brasil, 2005.

2.- Ricardo de Souza Kuchenbecker:

Médico Clínico y Epidemiólogo. Coordinador de la Comisión de Control de Infecciones Hospitalarias del Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Programa de Post-Grado en Epidemiología de la Universidad Federal de Río Grande do Sul. Consultor del Programa Nacional de ITS/SIDA del Ministerio de Salud de Brasil para iniciativas de Cooperación Internacional.

Revisora:

Susana Gaio:

Especialista en Ginecología y Obstetricia (TEGO de Febrasgo). Mestre en Clínica Médica (UFRGS). Consultora del Ministerio de Salud Pública para el Comité de Prevención de la transmisión vertical del VIH. Coordinadora de Secretaría Estatal de Salud de Río Grande do Sul en la Prevención de la Transmisión Vertical del VIH y sífilis en la gestación.

Coordinación de edición:

Soc. María Luz Osimani

Directora Programa Prioritario ITS/SIDA

Dra. Jahel Vidal

Adjunta Dirección Programa Prioritario ITS/SIDA

Diseño gráfico: Taller de Comunicación

Diseño de tapa: Leonardo Zorrilla

Agradecemos el apoyo de OPS/OMS para el asesoramiento y publicación.

Índice

Prólogo	9
Introducción	12
Capítulo I - Etiología, diagnóstico y monitorización	17
I.A. -Aspectos de la etiología y patogenia de la infección por VIH	17
I.B. -Diagnóstico	18
I. B. a. -Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en adultos, adolescentes y niños mayores de 18 meses	18
I. B. b. -Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en mujeres embarazadas	21
I. B. c. -Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en niños nacidos de madres VIH positivas	24
I.C. -Monitorización	25
I. C. a. -Monitorización del Paciente con la infección por VIH.	25
I. C. b. -Carga viral para VIH-1	26
I. C. c. -Estudios de Resistencia a los Antiretrovirales	27
Capítulo II - Tratamiento Antiretroviral (TARV):	29
II.1. -Generalidades	29
II.2. -Por qué tratar	29
II.3. -Cuando iniciar	30
II.4. -Como iniciar	32
II.5. -Cuando Cambiar	36
II.6. -Manejo de la falla del plan de inicio	36
II.7. -Situaciones Especiales	37
ANEXOS	41
ANEXO: 1	41

ANEXO: 2	43
ANEXO: 3	44
ANEXO: 4	46
ANEXO: 5	47
ANEXO: 6	48
ANEXO: 7	49
Reseña bibliográfica	51
Capítulo III - VIH-SIDA y embarazo	54
Introducción	54
Diagnóstico	56
Factores que aumentan el riesgo de transmisión vertical	57
Monitoreo clínico durante el embarazo	59
Categorías de riesgo de los antiretrovirales en la embarazada (FDA)	66
Principios generales de la profilaxis de la transmisión vertical en la embarazada	70
Recomendaciones relativas a la resistencia a las drogas antiretrovirales y a los test de resistencia para mujeres embarazadas con infección VIH-1	71
Esquemas terapéuticos según situación clínica	72
Antiretrovirales recomendados en la embarazada	73
Recomendaciones en el uso de antiretrovirales	73
Tratamiento intraparto	75
Tratamiento post-parto	75
Recomendaciones en el modo de finalización del embarazo	76
Reseña bibliográfica	78

Prólogo

Durante los últimos años, nuestro País se ha destacado en el concierto internacional por alcanzar el 100% del tratamiento con antiretrovirales a los pacientes afectados por el VIH-SIDA. Sin lugar a dudas un verdadero esfuerzo de la sociedad toda en la medida que la epidemia continúa aumentando su incidencia en nuestro País. La incorporación sistemática de pruebas rápidas a mujeres que llegan al parto sin control adecuado de su embarazo, accidentes laborales y naturalmente pacientes con resistencias a los fármacos de inicio y que requieren medicación de rescate, son situaciones especiales que se suman a los tratamientos de inicio. Los equipos de salud que trabajan en esta área hacen periódicas propuestas tendientes a identificar protocolos, en el marco de la denominada medicina basada en evidencia, para aplicarse al conjunto de pacientes que se tratan tanto en el subsector público como en el privado para cada una de esas situaciones clínicas.

Le corresponde al Ministerio de Salud Pública a través del Programa Prioritario de ITS/SIDA aprobar dichos protocolos y controlar que los mismos se cumplan.

Este es un tema que involucra a muchos sectores cada uno con sus intereses legítimos, nos referimos a pacientes y familiares, al propio Ministerio, a la Administración de Servicios del Estado, a las Instituciones de Asistencia Médica Colectiva, a los integrantes del equipo de salud, a las distintas Facultades de la Universidad de la República y a los proveedores de tecnologías e insumos, tanto medicamentos como reactivos.

Es por tanto en nuestro País y en el mundo entero motivo de importantes tensiones a administrar.

Desde el Ministerio de Salud Pública, lo sustantivo a tener en cuenta es la atención de los pacientes utilizando lo mejor que el País pueda ofrecer. No somos un País del primer mundo que pueda prescindir de un análisis muy cuidadoso del concepto de sustentabilidad de cada una de las medidas sanitarias que se aprueban para ser aplicadas en el Sistema de Salud.

Debemos apostar dentro de las posibilidades que tiene el País al mejor tratamiento para los pacientes. En éste sentido las terapéuticas existentes para este tipo de afecciones con fármacos de alto costo, suponen iniciativas para incorporar nuevos principios activos, nuevas tecnologías que necesitan ser evaluadas en la práctica mediante estudios que llevan necesariamente tiempo y análisis. Surgen también tensiones acerca de distintas categorías de medicamentos como son los originales, los genéricos, las copias, los farmacéuticamente equivalentes e intercambiables.

En este contexto se ha venido desarrollando un trabajo a través de una Comisión de Consenso creada por Resolución Ministerial e integrada por profesionales de amplia experiencia en el medio y con reconocida trayectoria en el tratamiento de éstas afecciones.

La misma, de carácter honorario, estuvo dirigida a establecer protocolos de tratamiento de inicio, para adultos, embarazadas y niños, con el apoyo de la OPS-OMS y técnicos expertos de la región. Esperamos que este material sea útil para la salud de la población así como para la mejor utilización y racionalización de los recursos del País en la atención a las personas que viven con el VIH-SIDA.

Dr. Jorge Basso
Director General de Salud

Introducción

En abril de 2005 fue designado por el Ministerio de Salud Pública (MSP) un grupo de Trabajo para elaborar Guías de Consenso de utilidad en la práctica clínica, dirigidas a la atención integral del infectado por VIH-SIDA.

Su función es de optimizar y aunar criterios diagnósticos, clínicos, terapéuticos y de prevención racionales, que contribuyan a controlar la infección.

En las mismas se recomienda el uso de antiretrovirales combinados de alta eficacia, que además de disminuir la morbimortalidad, posean un mínimo de riesgos tóxicos, sean bien tolerados, fácilmente aceptados por los enfermos, no alteren su calidad de vida y comprometan al mínimo futuros planes terapéuticos.

Esto debe de ser acompañado de consejería en educación y apoyo psico-social al paciente y su entorno, y de campañas educativas en prevención dirigidas a la población general.

Los protocolos de diagnóstico, tratamiento y monitoreo de esta enfermedad se realizaron siguiendo las directivas de las guías internacionales más actualizadas, la experiencia obtenida en los años de manejo de tales enfermos, y en coordinación con los otros países de la región, ya que la Comisión cuenta con la cooperación técnica de asesores extranjeros especializados en el tema, en el contexto de las acciones promovidas por el Centro Internacional de Cooperación Técnica (CICT), iniciativa conjunta entre el Gobierno Brasileño y el Programa de Naciones Unidas para el VIH-SIDA (UNAIDS), que contó con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud.

La necesidad de optimizar los esquemas terapéuticos tiene por objetivo:

- obtener la máxima eficacia,
- con el mínimo de riesgos tóxicos y efectos secundarios,
- simplificando la posología y
- contribuir al desarrollo de la gestión clínica (programación, adquisición, distribución, suministro y control) de medicamentos antiretrovirales, asegurando la continuidad de los tratamientos iniciados.

De esta forma es posible:

- DISMINUIR la morbilidad y mortalidad,
- MEJORAR la calidad de vida,
- RESTAURAR Y PRESERVAR la función inmunológica,
- ALCANZAR niveles indetectables de carga viral por mayor tiempo posible,
- MEJORAR la adherencia del paciente a los tratamientos,
- RETARDAR LA APARICIÓN de cepas resistentes,
- RESERVAR OPCIONES terapéuticas, para cuando ello sea necesario y
- UTILIZAR RACIONALMENTE los recursos económicos, de modo que sean suficientes para tratar a todos los pacientes que lo necesiten.

Los planes más eficaces son los que conducen a niveles indetectables de carga viral por el mayor tiempo posible.

La aceptación del plan (equivalente a una buena adherencia del enfermo), unido a la ausencia de efectos indeseables a los fármacos (intolerancia y toxicidad), son elementos de esencial importancia para que el tratamiento no fracase, los regímenes seleccionados tengan una mayor duración y se retarde la aparición de cepas resistentes.

Gran número de fracasos terapéuticos se relacionan con regímenes subóptimos que no suprimen la carga viral, aunque puedan descenderla. Ello acelera la aparición de resistencias virales y disminuye el tiempo de duración del esquema instituido. Lo mismo sucede cuando el enfermo toma los fármacos en forma irregular, lo que habitualmente se relaciona con la falta de adherencia o mala tolerancia.

El presente es un documento dinámico, en permanente revisión de actualización, dado lo cambiante de los conocimientos acerca de la enfermedad y su tratamiento.

Importancia y Objetivo de las Guías:

A pesar de los avances científicos y de los buenos resultados obtenidos con las distintas medidas terapéuticas implementadas, en el corto tiempo que lleva esta enfermedad, las estrategias en prevención no demostraron ser eficaces. La infección por VIH-SIDA continúa siendo un grave problema de salud a nivel mundial, y es considerado como un tema prioritario dentro de los Programas de salud pública de nuestro país, que debe ser abordado con el compromiso de toda la sociedad.

La morbimortalidad continúa en aumento, la mayoría de los infectados pertenecen a grupos etarios de personas jóvenes, en etapa laboral activa y en los últimos años la epidemia se ha desplazado hacia edades más jóvenes y mujeres.

Al impacto social en términos de capital humano perdido, se suma el elevado costo de su atención, la repercusión psicosocial y económica para la familia y su entorno, y en último término una pérdida económica para todo el país.

La suma de implicancias médico-epidemiológicas por un lado, éticas, culturales y socio-económicas por otro, crean la necesidad de abordar el problema en forma integral, lo que en definitiva resulta altamente complejo.

Todos los esfuerzos que realice el equipo de salud deben estar encaminados a lograr el control de esta enfermedad, para reducir el costo humano, social y consecuentemente económico.

Son objetivos básicos: brindar atención a todos los que la necesiten e impartirles consejos educativos para prevenir las complicaciones oportunistas, así como dar educación a la población general en relación a los mecanismos de transmisión del VIH y la manera de evitar la infección.

Para disminuir la morbimortalidad derivada de la infección por el VIH, mejorar la calidad de vida de los pacientes y prolongarla, y evitar que sigan apareciendo nuevos casos, es de esencial importancia armonizar los criterios que racionalizan determinadas acciones. Esta racionalización de criterios cobra más valor si se tiene en cuenta que el número de personas necesitadas de tratamiento va a aumentar, cuando entren en acción los nuevos programas de salud, que tienen el propósito de alcanzar a toda la población, incluyendo a aquellos que por diversas causas hasta ahora no tenían acceso a los centros de salud, y de tratar a la totalidad de las personas viviendo con VIH (PVVIH) privados de libertad, que lo necesiten.

La Comisión de Consenso propone uniformizar de manera racional:

- la oportunidad de solicitar las pruebas diagnósticas, con los métodos actualmente disponibles
- el monitoreo clínico-evolutivo del infectado asintomático y bajo tratamiento
- el momento oportuno para iniciar el tratamiento antiretroviral
- cuales son los regímenes terapéuticos más eficaces y más adecuados a las características del paciente, haciendo un balance entre los beneficios que aporta y los riesgos de sus efectos tóxicos y colaterales
- el momento indicado del cambio de planes y cuales son las nuevas opciones
- el manejo de poblaciones especiales como son las embarazadas, recién nacidos, niños, adolescentes, usuarios de sustancias psicoactivas, coinfectados con virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC) y enfermos tuberculosos.
- la profilaxis de las complicaciones.

Otros propósitos son:

- Promover el uso racional de los medicamentos antiretrovirales a través de decisiones clínicas basadas en la evidencia científica, de manera de estimular la adopción a las mejores prácticas clínicas.
- Reducir la versatilidad de la práctica clínica salvaguardando la seguridad de los enfermos.

La existencia de guías obtenidas por consenso, además de facilitar el manejo de los enfermos, optimiza los resultados clínico-terapéuticos y epidemiológicos, posibilita que los recursos disponibles alcancen para todos los que lo necesiten, sin que peligre la sustentabilidad del acceso a los mismos. A la vez hace posible sacar conclusiones clínicas válidas.

La enfermedad VIH-SIDA y su tratamiento son cada vez más complejos y las PVVIH necesitan ser atendidas por un equipo **multidisciplinario**. Al médico de la atención primaria le corresponde una participación activa y primordial dentro del mismo, así como a otros diversos especialistas médicos y no médicos pertenecientes a diferentes disciplinas. Se recomienda que un médico experimentado en el manejo del infectado por VIH integre dicho equipo y sea quien conduzca el manejo del paciente.

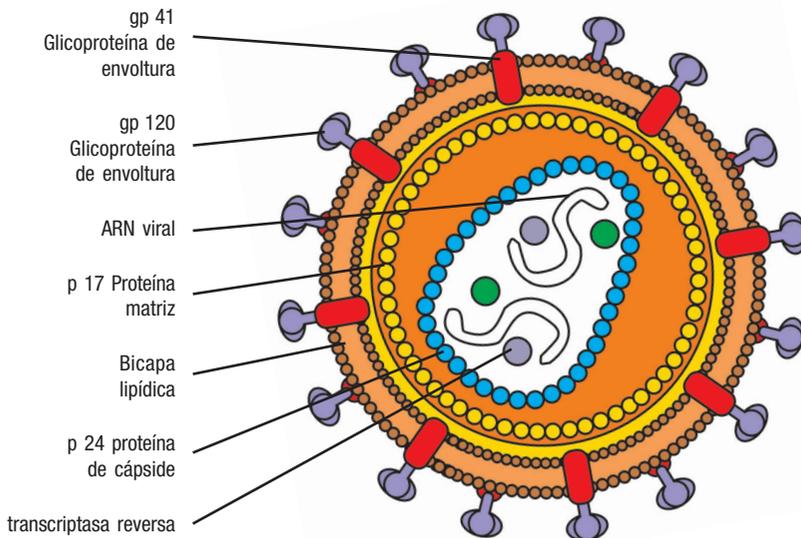
Capítulo I

ETIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN

I.A. -Aspectos de la etiología y patogenia de la infección por VIH

El VIH es un virus perteneciente a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentivirinae*. Se han identificado dos formas genéticamente diferentes: VIH-1 y VIH-2, pero compartiendo algunos antígenos que son diferenciados por técnicas específicas.

Desde el punto de vista morfológico es un virión esférico de 100 – 200 nm de diámetro (fig. 1), con una nucleocápside electrondensa en forma de cono, rodeada de una bicapa lipídica que proviene de la membrana de la célula huésped, donde se insertan proteínas virales constituidas por moléculas de glicoproteína 120 (gp 120) unida no covalentemente a una proteína que integra la membrana, la glicoproteína 41 (gp 41).



La nucleocápside encierra dos copias de ARN y tres enzimas virales (proteasa, transcriptasa reversa e integrasa) **fundamentales para el ciclo biológico del virus.**

Este ARN está constituido por 3 genes estructurales (gag, pol y env) y por otros genes (tat, rev, vif, nef, vpr y vpu) encargados de la regulación de la síntesis y replicación viral.

Los genes gag, pol y env codifican proteínas precursoras que serán divididas por la acción de la proteasa formando proteínas estructurales. Sobre esta proteasa actúan fármacos muy efectivos, que inhiben la acción de esta enzima impidiendo formar las proteínas estructurales virales (inhibidores de proteasa).

La infección se inicia cuando una partícula viral completa toma contacto con una célula con receptor CD4, uniéndose fuertemente a éste a través de la gp 120. Actualmente se sabe que es necesaria la presencia de otros correceptores, receptores para quemoquinas (CXCR-4, CCR-5), para mediar la fusión del virus a las células. Dentro de los nuevos fármacos antiretrovirales, se encuentran los inhibidores de fusión y los inhibidores de unión a los receptores de quemoquinas. Durante el ciclo viral, en el citoplasma celular, la enzima transcriptasa reversa convierte el ARN viral en ADN copia para que luego se pueda integrar al genoma de la célula huésped. También sobre esta enzima actúan varios fármacos inhibiendo la función de retrotranscripción (inhibidores de la transcriptasa reversa)

I.B. -Diagnóstico

I. B. a. -Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en adultos, adolescentes y niños mayores de 18 meses.

Consideraciones generales

El diagnóstico de la infección por VIH, en estos grupos etarios, se realiza por métodos basados en la detección de anticuerpos anti VIH 1 y 2 en el suero de las personas infectadas.

El desarrollo tecnológico nos ha permitido utilizar varias generaciones de técnicas (1er., 2da., 3ra. y 4ta.) con la mejora consiguiente en la sensibilidad y especificidad y con la disminución del llamado «período ventana serológica». La duración del período de ventana

serológica depende fundamentalmente de la sensibilidad de los métodos de detección.

En la actualidad, en nuestro país están disponibles las técnicas de 3ª y 4ª generación.

Las técnicas de 3º generación, procedimientos que permiten medir respuestas de IgG, IgM e IgA, tienen una ventana serológica con una duración promedio de 25 días (9 a 41 días con 95% de confianza).

Las técnicas de tamizaje de 4º generación, con las que se investiga la presencia de antígeno p24 y anticuerpos anti VIH en forma simultánea, han reducido la ventana serológica en una semana como promedio (entre 5 y 15 días) en comparación con los de 3º generación.

Los llamados tests rápidos, también disponibles en nuestro país, son procedimientos que permiten obtener resultados en 15 a 20 minutos con una tecnología muy simple en su realización.

Los tests rápidos tienen indicación de ser usados en las siguientes situaciones:

- En período de parto, parto y puerperio en mujeres sin antecedentes de control adecuado anterior, o con conductas de riesgo de transmisión de VIH.
- Para evaluar rápidamente la fuente de infección en los accidentes laborales, así como al personal accidentado.
- Para facilitar la expansión de los servicios de asistencia sanitaria a nivel de atención primaria y mejorar las estrategias de prevención de la transmisión del VIH.

Para cualquiera de las tres eventualidades planteadas, los tests rápidos serán realizados por personal de salud debidamente capacitado y bajo control por un laboratorio de análisis clínico debidamente registrado en el Ministerio de Salud Pública. El objetivo principal del uso de esta tecnología es evitar las pérdidas de captación de pacientes y consecuentemente iniciar las acciones profilácticas correspondientes a cada caso.

Frente a un resultado REACTIVO o REACTIVO DEBIL, obtenido por los mencionados test rápidos, se deberá estudiar nuevamente

otra muestra de sangre del paciente en el laboratorio diagnóstico de la institución, sin perjuicio de que se inicien las acciones profilácticas que correspondan a cada caso.

Es oportuno aclarar que estas técnicas no sustituyen a las técnicas convencionales inmunoenzimáticas y es esencial preestablecer un adecuado programa de control de calidad aplicado a los procedimientos rápidos para asegurarnos de alcanzar los beneficios de su aplicación.

Si bien los reactivos para diagnóstico han aumentado notablemente su sensibilidad acorde con los desarrollos técnicos de los últimos años, se sigue observando con ellos un nivel de especificidad que no llega a 100% especialmente en poblaciones de baja prevalencia de infección por VIH.

Por consiguiente todos los resultados reactivos por serología de tamizaje deben ser confirmados por un procedimiento de alta especificidad, como es la técnica de Western Blot o los inmuno ensayos en línea. Estos procedimientos tienen una sensibilidad menor que los tests de tamizaje y por lo tanto el período de ventana serológica para ellos es más prolongado. La reactividad comienza a observarse a partir de los 30 días post infección.

Las técnicas moleculares cualitativas (PCR de ADN proviral) tienen indicaciones precisas para su aplicación en el diagnóstico de infección en este grupo etario de pacientes, las que son referidas a continuación:

- En aquellos pacientes con resultados de técnicas confirmatorias reiteradamente INDETERMINADOS en = 2 muestras de sangre obtenidas con un intervalo de 25-30 días.
- Diferenciar la infección por VIH – 1 de la infección por VIH – 2, conjuntamente con la investigación específica de anticuerpos anti VIH – 2.

No está indicado realizar PCR (PCR-DNA/VIH) para el diagnóstico precoz de la infección por VIH no vinculada a la transmisión vertical. El tiempo en obtener los resultados a partir de las técnicas de laboratorio empleadas para la investigación de ADN proviral (**intracelular**)

del VIH es similar al logrado con la investigación del antígeno p24, incluido en las técnicas de 4ª. generación existentes en nuestro país. Por lo tanto los resultados de PCR no aportan información confiable en plazos menores que la serología.

Es importante también recordar que:

- un solo estudio por PCR no es suficiente para hacer el diagnóstico de infección, lo que retarda el diagnóstico definitivo por esta tecnología y
- a nivel mundial se sigue considerando a la serología como el estándar de oro de la confirmación diagnóstica de la infección por VIH post natal, salvo situaciones muy excepcionales registradas en la literatura mundial.
- Si bien la investigación de ARN viral (PCR-RNA/VIH) permite reducir aún más la ventana diagnóstica, llevándola a 11 días como promedio, **los procedimientos para investigar el ARN viral no están validados a nivel internacional con finalidad diagnóstica**

I. B. b. -Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en mujeres embarazadas.

- Tienen valor todas las consideraciones e indicaciones referidas en el **Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en adultos, adolescentes y niños mayores de 18 meses**
- Recomendación y mensaje recordatorio:
- **CONTROL DURANTE EL EMBARAZO**
- Aclaración sobre el diagnóstico con técnicas rápidas:

Serán realizados por personal de salud debidamente capacitado y bajo control por un laboratorio de análisis clínico debidamente registrado en el Ministerio de Salud Pública.

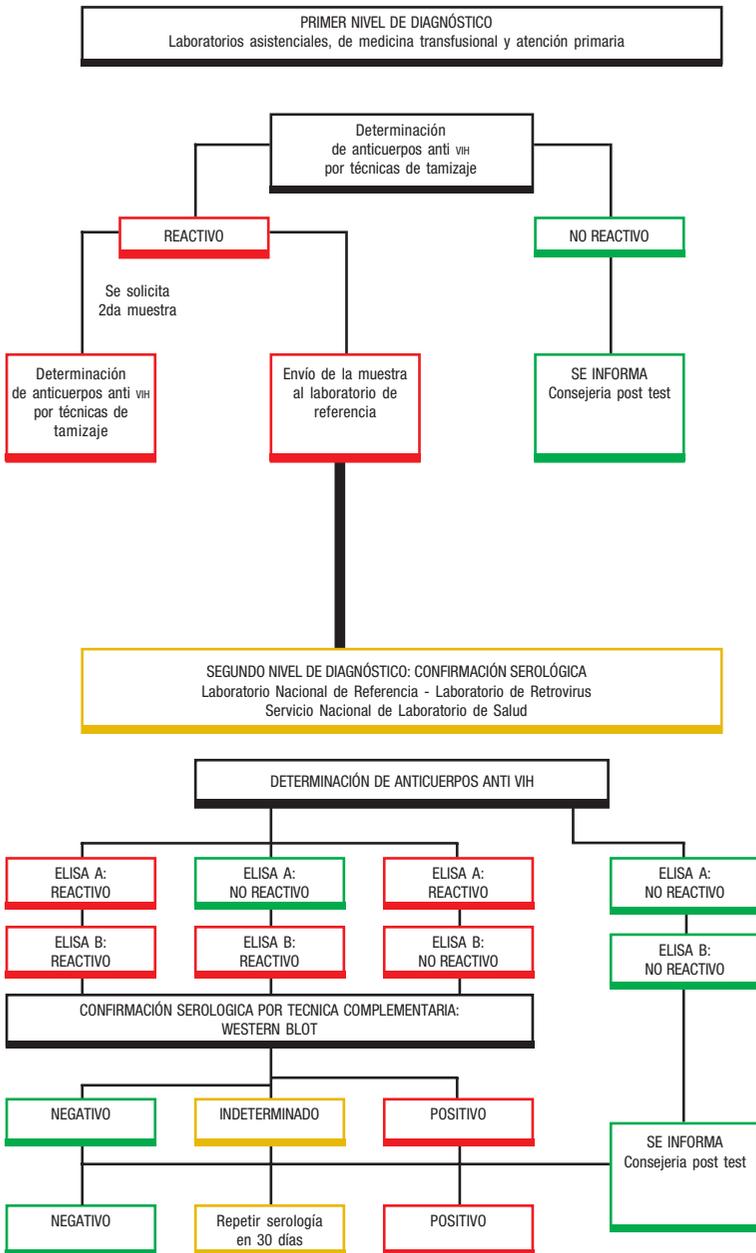
Frente a un resultado REACTIVO o REACTIVO DEBIL, obtenido por los mencionados test rápidos, se deberá estudiar nuevamente otra muestra de sangre del paciente en el laboratorio diagnóstico de la institución, sin perjuicio de que se inicien las acciones profilácticas que correspondan a cada caso.

Algoritmo diagnóstico en adultos, adolescentes, niños mayores de 18 meses y mujeres embarazadas.

El algoritmo de diagnóstico utilizado y vigente en nuestro país se presenta a continuación.

- Se destaca de este algoritmo la importancia de confirmar la identidad de la muestra, lo que se logra con la extracción y correspondiente estudio de una segunda muestra de sangre del paciente.
- Este acto se puede realizar, previamente o con posterioridad al envío de la primera muestra al Laboratorio Nacional de Referencia para estudio confirmatorio.
- Cuando es necesario sacar una segunda muestra de sangre, al comunicar al paciente este hecho, en la mayoría de los casos el mismo se cuestiona el motivo de la nueva extracción. (VER Cap. Consejería) Por el impacto y carga emocional que ocasiona este contacto con el paciente, es importante que en el mismo participen el médico, conjuntamente con el psicólogo o asistente social debidamente capacitado para realizar la consejería sobre:
 - los posibles resultados del segundo estudio,
 - la existencia de reactividad inespecífica o «falsos positivos» en los test de tamizaje
 - las medidas profilácticas durante el tiempo de demora de la confirmación serológica y
 - la derivación al especialista una vez obtenido el estudio confirmatorio

El diagnóstico final está marcado por la confirmación serológica. Nunca se debe comunicar al paciente del resultado primario positivo sin tener el diagnóstico final que surge de la confirmación serológica enviada por el Laboratorio de Referencia.



I. B. c. -Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en niños nacidos de madres VIH positivas.

• Consideraciones generales

Existen diferentes situaciones en el diagnóstico de la infección VIH en pediatría, según la vía de transmisión y la edad en el momento del diagnóstico de infección:

- a) transmisión vertical en niños menores de 18 meses
 - I. con tratamiento antiretroviral materno
 - II. sin tratamiento antiretroviral materno**
 - b) transmisión vertical detectada en niños mayores de 18 meses
 - c) transmisión horizontal de la infección.
- **El diagnóstico de infección por VIH en las situaciones b y c, se basa en la demostración de la respuesta inmune humoral, mediante técnicas serológicas de tamizaje y confirmación comentadas en Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en adultos, adolescentes y niños mayores de 18 meses.**
 - Por lo tanto a partir de los 18 meses de vida, las técnicas mencionadas (tamizaje y confirmatoria) son suficientes para el diagnóstico de infección por VIH, excepto que se considere como indicación especial la utilización de técnicas moleculares cualitativas de acuerdo a lo aconsejado:
 - En aquellos pacientes con resultados reiteradamente INDETERMINADOS a partir de técnicas confirmatorias en por lo menos 2 muestras de sangre obtenidas con 25- 30 días de diferencia.
 - Diferenciar la infección por VIH – 1 de la infección por VIH – 2, conjuntamente con la investigación específica de anticuerpos anti VIH – 2.
 - En el niño menor de 18 meses (a), por la persistencia de anticuerpos maternos IgG que atraviesan la barrera placentaria, el diagnóstico debe realizarse con métodos directos que detectan al virus o algunos de sus componentes.

La presencia de tales anticuerpos en el suero del niño en los primeros meses de vida limita el valor de los estudios serológicos en estos pacientes y por consiguiente el diagnóstico precoz de la infección del

recién nacido por transmisión materno requiere de estudios que investiguen la presencia de virus circulante en la sangre del niño o algunos de sus componentes (Ag p24, PCR ADN proviral, cultivo del virus).

La técnica de elección para este diagnóstico es la investigación de ADN proviral en linfocitos de sangre periférica. Sin embargo es de buena práctica confirmar siempre la asociación del binomio madre-hijo (para evitar errores de identificación), con una determinación para VIH por test serológico de tamizaje en el niño recién nacido. Asimismo es conveniente realizar un estudio serológico entre los 18 y 24 meses de edad para establecer junto con los datos de PCR el diagnóstico final.

En el diagnóstico de la infección perinatal por VIH por PCR deben tenerse en cuenta los problemas técnicos de contaminación de la muestra, que producen resultados falsos positivos, así como la existencia de falsos negativos estos últimos asociados a baja concentración de los linfocitos circulantes, bajo número de copias de ADN proviral o presencia de variantes genotípicas. Por consiguiente se deberá tener 3 exámenes por PCR, positivos o negativos de muestras obtenidas en diferentes momentos para poder establecer si el niño está infectado o no y uno de estos estudios deberá haber sido realizado después del 6º mes de vida.

Se sugiere como cronograma de estudio: la toma de la primera muestra en la primera semana de vida, la segunda entre los meses 1 y el 3 y la tercera muestra luego del 6º mes de vida.

La investigación de ARN viral (carga viral) no está validada por los laboratorios de referencia internacionales para el diagnóstico de infección perinatal, aunque puede constituir una prueba de gran valor para evaluar resultados de PCR con ADN proviral en estos pacientes.

I.C. -Monitorización

I. C. a. -Monitorización del Paciente con la infección por VIH.

Los estudios de carga viral y el recuento de linfocitos CD4, constituyen 2 herramientas fundamentales en el seguimiento evolutivo de la

infección por HIV. Actualmente la incorporación de los estudios de resistencia a los antiretrovirales complementa el valor de aquellas herramientas.

I. C. b. -Carga viral para VIH-1

Los tests de carga viral, que miden la cantidad de ARN viral (virus) presente en la sangre periférica y lo expresan en copias virales por mililitro de plasma, han sido validados internacionalmente como herramienta de pronóstico de la infección, como coadyuvante para establecer el inicio de la medicación anti retroviral en algunas situaciones y evaluar la respuesta terapéutica. Por convención internacional los resultados también se expresan en logaritmo en base 10 (log)

Existen 3 reactivos validados a nivel internacional para la determinación de carga viral: Rt-PCR Amplicor HIV-1 Monitor ROCHE (test estándar y ultrasensitivo); NASBA Nuclisens Biomerieux y Branched DNA Quantiplex BAYER.

Hasta el momento no se ha logrado standarizar los procedimientos para poder comparar los resultados obtenidos por cada uno de ellos y por lo tanto no se deben utilizar para evaluar respuesta en un mismo paciente distinto reactivo. Los cambios de reactivo requieren ajustar los valores de los pacientes a la nueva técnica estableciendo una nueva línea de base. Sin embargo se considera que por Monitor Roche y por NASBA Biomerieux los resultados son habitualmente el doble que por Branched DNA Bayer.

Los estudios de carga viral están indicados:

- al momento del diagnóstico de la infección.
- luego cada 4 – 6 meses en pacientes no tratados.
- Según Anexo N° 5.

- Cuando se decide iniciar el TARV se debe realizar el estudio previo de carga viral, que de ser posible se efectuará sobre 2 muestras de plasma.
- Un nuevo estudio de carga viral se deberá realizar a las 12 semanas luego del comienzo del tratamiento.

- El seguimiento evolutivo con cargas virales se hará cada 3-6 meses o cuando el médico tratante lo considere necesario de acuerdo a la evolución clínica y de laboratorio.

No es aconsejable realizar estudios de carga viral durante y hasta las 4 semanas después del tratamiento de infecciones intercurrentes o inmunizaciones.

Los distintos procedimientos de investigación de carga viral muestran una amplia variación por el azar en sus resultados. Para considerar que la diferencia entre 2 resultados es significativa se ha determinado como límite, el valor de 0.5 log o de 3 veces su valor.

Cuando se controla la eficacia de un nuevo tratamiento, debe observarse una caída de por lo menos 1 log a las 12 semanas post inicio y valores de menos de 50 copias/ml se obtienen entre las semanas 16 y 24 post tratamiento.

I. C. c. -Estudios de Resistencia a los Antiretrovirales

La posibilidad del estudio de la resistencia a los antiretrovirales es útil para guiar la terapéutica antiretroviral. Existen situaciones de aplicación específica, de eventual aplicación y otras en que no se recomiendan, producto de las primeras investigaciones y consensos internacionales sobre el tema que citamos a continuación:

INDICACIÓN/OPORTUNIDAD	FUNDAMENTACION
Recomendado	
Falla virológica durante terapia antiretroviral combinada	Determinar el rol de la resistencia en la falla y, si está indicado un nuevo régimen, optimizar el nº de drogas activas.
Supresión subóptima de la carga viral luego del inicio de la terapia antiretroviral	Determinar el rol de la resistencia y, si está indicado un nuevo régimen, optimizar el nº de drogas activas.
Decisión de inicio de terapia antiretroviral en un paciente con infección aguda por VIH.	Determinar la transmisión de virus resistentes para ayudar en la implementación de un régimen inicial o cambio de régimen (si el inicio del tratamiento se realizó previo al estudio de resistencia)
Considerar	
Infección crónica por VIH antes del inicio de la terapia antiretroviral	Los ensayos disponibles no detectan especies variantes menores del virus. Sin embargo, se puede considerar el uso del test si se sospecha infección con virus resistente a los antiretrovirales (ej.: contacto con persona infectada y tratada con terapia antiretroviral)
Usualmente no recomendado	
Luego de interrupción de terapia antiretroviral	Las cepas virales con mutaciones que inducen resistencia pueden circular como poblaciones menores en ausencia de la presión selectiva de la terapia antiretroviral. El hallazgo de cepas resistentes en esta situación tiene mucho valor. Sin embargo se destaca, que la no evidencia de estas mutaciones no descarta su circulación.
Carga viral < 1000 copias de ARN de VIH/ml	Los resultados de los test de resistencia no son confiables debido al bajo número de copias de ARN viral

En las mujeres embarazadas las indicaciones son las mismas que en el caso de mujeres no embarazadas: falla virológica o supresión no óptima de la carga post tratamiento o infección aguda.

En población pediátrica, se procede de la misma manera que con la población de adultos.

Capítulo II

TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL (TARV)

II.1. -Generalidades

El tratamiento farmacológico de la infección VIH ha evolucionado favorablemente con la experiencia acumulada del uso de los antiretrovirales en combinación.

Su aplicación, de acuerdo a las buenas prácticas clínicas ha disminuído la morbimortalidad y ha logrado una sustancial mejoría en la calidad de vida y años de sobrevida de los pacientes. Se considera que para obtener estos resultados los factores fundamentales son: la accesibilidad a la medicación, la adherencia al tratamiento, la ausencia de toxicidad medicamentosa y el retardo en la aparición de resistencia viral.

II.2. -Por qué tratar

La finalidad del TARV es reducir al máximo y durante el mayor tiempo la replicación viral, lo que se objetiva en el descenso de la carga viral/VIH plasmática. De esta manera se logra enlentecer la progresión de la enfermedad, prolongar la vida, asegurando calidad. El otro objetivo alcanzado es preservar o restaurar el sistema inmune de la persona infectada.

Esto actualmente es posible con los tratamientos antiretrovirales de alta actividad que combinan 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) con un tercer antiretroviral que puede ser un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (INNTR) o un inhibidor de la proteasa (IP). Aunque puede haber otras opciones adaptadas a situaciones especiales de determinados pacientes.

La evidencia científica internacional, avala la eficacia de diferentes esquemas de TARV, en cuanto a que prolongan la vida, mejoran la

calidad de sobrevivencia y disminuyen el riesgo de complicaciones oportunistas, aunque la enfermedad no pueda ser aún curada. Ello beneficia también al sistema sanitario; hay estudios de impacto económico que muestran que la relación costo/beneficio del TARV es beneficiosa respecto al uso de otros recursos sanitarios (internaciones, exámenes paraclínicos, tratamiento de enfermedades oportunistas etc.).

El buen uso de los antiretrovirales en combinaciones y dosis adecuadas tiene un doble impacto: biológico y económico. **Biológico:** el uso racional de estos fármacos, por parte del médico actuante, asociado a una adherencia firme por parte del paciente y su entorno, mantiene el control de la multiplicación viral, retarda y minimiza la aparición de resistencias virales y mejora el sistema inmunológico del huésped. Por el contrario el mal uso de los mismos, no controla la multiplicación y facilita la aparición de cepas resistentes, cuya transmisión a personas susceptibles conlleva el riesgo de adquirir infección con tales virus resistentes a la medicación disponible y a otras aún no totalmente conocidas. En lo **económico:** si bien son drogas de alto costo, cuando están bien indicadas y correctamente administradas, el beneficio supera al costo (menos complicaciones oportunistas, menos internaciones, menor letalidad, etc.).

El uso racional de los antiretrovirales beneficia en primer lugar al enfermo, lo que repercute en su entorno familiar y social, y significa economía para el sistema de salud y la sociedad toda.

II.3. -Cuando iniciar

El momento para iniciar el TARV ha variado desde el advenimiento de regímenes combinados con las evidencias surgidas de los ensayos clínicos y de los estudios observacionales.

Según la evidencia médica actual, se recomienda iniciar el tratamiento antiretroviral en:

- A) Infección aguda sintomática.
- B) Pacientes sintomáticos.
- C) Pacientes asintomáticos con $CD4 < 250 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$ (independientemente del nivel de carga viral).

La decisi3n de recomendar el inicio del tratamiento antiretroviral en las personas asintomáticas cuando los niveles de $CD4$ son $< 250 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$, se basa en la escasez de resultados en estudios clínicos randomizados controlados que demuestren conclusiones clínicas relevantes, como por ejemplo la disminuci3n de eventos definidores de SIDA o descenso de la morbi-mortalidad de la enfermedad, cuando el inicio es mäs precoz.

En el resto de las situaciones el m3dico y el paciente deberán sopesar riesgos y beneficios, debiendo diferirse el inicio hasta que aparezcan las condiciones descritas mäs arriba.

Adherencia/Compliance: Cuando hay indicaci3n para iniciar el TARV, tiene que considerarse que el paciente reúna las condiciones para proseguirlo en forma correcta, es decir tomarlo en las dosis y horarios preestablecidos, en relaci3n con los alimentos (cuando estä indicado) y sin interrupciones. Por lo tanto antes de realizar la prescripci3n se debe contar con la aceptaci3n y compresi3n de quien va a recibirlo, por ser un tratamiento cr3nico y cuyo no cumplimiento darä lugar a consecuencias adversas. Dado que el inicio del TARV excepcionalmente es urgente, es importante que tanto el m3dico como el enfermo empleen todo el tiempo que sea necesario para elaborar tal decisi3n, para la cual a veces se requiere mäs de 1 entrevista. Es funci3n del m3dico tratante infundir confianza y establecer un diälogo fluído para informar al enfermo y que éste a su vez comprenda los beneficios de la medicaci3n, así como la importancia de tomarla regularmente, en los horarios indicados y sin interrupciones; sin dejar de conocer los efectos secundarios y t3xicos. Ademäs debe comprender la necesidad de concurrir a los controles peri3dicos.

Es esencial que el paciente comprenda los beneficios aunque éstos no sean percibidos de inmediato, especialmente en aquellos que estän asintomáticos, los que por el contrario pueden sentirse perjudicados

por los efectos colaterales, la necesidad de someterse a exámenes paraclínicos periódicos y ver alterado su ritmo de vida. Estos son elementos que pueden conducir al abandono de la medicación si el enfermo no adquirió suficiente conciencia del valor del tratamiento y no se creó previamente un ámbito de confianza con el equipo de salud.

El consumo de sustancias psicoactivas (ilícitas y alcohol) constituyen situaciones que afectan adversamente la adherencia, la tolerancia y toxicidad; favoreciendo la irregularidad y el abandono del tratamiento.

El incumplimiento en el tratamiento es la causa más importante del fracaso terapéutico y por otro lado selecciona cepas resistentes, con el consecuente perjuicio para el paciente y la colectividad, pues el infectado con virus resistentes tiene limitadas sus posibilidades terapéuticas

II.4. -Como iniciar

Si bien actualmente hay múltiples fármacos pertenecientes a 4 familias, su número es limitado y éste se ve aun más reducido por las resistencias cruzadas entre aquellos pertenecientes a una misma familia. De esto resulta que las posibilidades de cambio sean escasas.

Por eso cada decisión debe ser cuidadosamente razonada y tomada con cautela, pensando desde la primera indicación, cuales van a ser las opciones futuras.

A lo ya mencionado se agregan otros hechos que limitan el arsenal terapéutico y que son: los efectos tóxicos y secundarios de los antiretrovirales y las interferencias medicamentosas con fármacos que el paciente deba recibir por otras enfermedades relacionadas o no con su infección por el VIH (tuberculosis, citomegalovirus, toxoplasmosis, pneumocistosis, tumores, etc.).

TABLA N° 1

Drogas antiretrovirales registradas en nuestro país

Período: 1991-2005 (Fuente: MSP)

INTR	INNTR	IP	IF
Zidovudine (ZDV)	Nevirapina (NVP)	Saquinavir (SQV)	Enfuvirtide (T20)
Zalcitabina (ddC)	Efavirenz (EFV)	Ritonavir (RTV)	
Didanosina (ddl)		Indinavir (IDV)	
Lamivudina (3TC)		Nelfinavir (NFV)	
Stavudina (d4T)		Amprenavir (AMP)	
Abacavir (ABV)		Lopinavir/RTV (LPV/r)	
ZDV + 3TC			
ZDV + 3TC + ABV			

Una vez que se decidió iniciar el TARV, se aconseja administrar una asociación de fármacos de probada eficacia, capaz de lograr una carga viral en niveles indetectables o lo más baja posible. Aunque aun no se conoce la combinación ideal, han demostrado su eficacia las siguientes:

TABLA N° 2

Tratamiento inicial

Cuándo		Cómo
Asintomáticos c/CD4<250 cel/mm ³ o SINTOMÁTICOS o Primoinfección sintomática		Preferencial: 2 INTR + 1 INNTR
		Alternativo: 2 INTR + 1 IP
Grupo farmacológico	1ra. línea	2da.línea
2 INTR	ZDV + 3TC	d4T + 3TC
1 INNTR	NVP	EFV
1 IP	IDV/r o SQV/r	NFV

Abreviaturas:

INTR: Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa

ZDV:zidovudina; 3TC:lamivudina; d4T: stavudina

INNTR: Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa

NVP: nevirapina; EFV:efavirenz

IP: Inhibidor de proteasas

r: Ritonavir como modificador farmacológico; IDV: indinavir; SQV: saquinavir; NFV: nelfinavir

La asociación ZDV/3TC es considerada una combinación de INTR preferencial en la composición de la terapia triple (triterapia) por la menor toxicidad, mayor adherencia y experiencia de uso. Para los

pacientes que presentan intolerancia a ZDV, la combinación d4T/3TC es la segunda opción terapéutica.

Al diseñar el esquema terapéutico utilizando tres drogas (triterapia) la elección preferencial de la asociación 2 INTR + 1 INNTR se basa en estudios clínicos como «Atlantic» y «Combine», que demostraron tasas de respuesta equivalentes entre los pacientes tratados con esquemas compuestos por 2 INTR asociados a 1 INNTR o 1 IP como Indinavir o Nelfinavir. Además, hay ensayos clínicos que indican la superioridad de combinaciones que incluyen Efavirenz comparados con combinaciones que incluyen IP (Nelfinavir, Saquinavir/r o Amprenavir/r). Estos esquemas constituidos por 2 INTR + 1 INNTR se caracterizan por ser más simples, mejor posología y probablemente están asociados a una menor ocurrencia de efectos adversos metabólicos como lipodistrofia y resistencia a la insulina. Finalmente el uso de combinaciones de 2 INTR + 1 INNTR preserva la posibilidad de utilizar IP en esquemas futuros, ampliando las posibilidades terapéuticas.

La elección de Nevirapina como opción preferencial en los esquemas que combinan 2 INTR + 1 INNTR se debe a las semejantes tasas de supresión viral y recuperación inmunológica obtenidas con Nevirapina o Efavirenz, y en función de los efectos adversos neurológicos y el riesgo de teratogénesis asociado al Efavirenz en mujeres en edad fértil. La inclusión de esquemas que combinan 2 INTR + 1 INNTR puede ser útil también en el tratamiento de pacientes con enfermedad tuberculosa, evitando las interacciones medicamentosas de rifampicina con Nevirapina. Es importante considerar el riesgo de hepatitis toxico-medicamentosa asociada al uso de Nevirapina en mujeres con $CD4 > 250$ cél/ml.

La elección de esquemas de 2 INTR + 1 IP, preferentemente IDV/r o SQV/r se justifica porque:

- hay mayor experiencia en tiempo de uso de los IP: ritonavir, saquinavir, indinavir;
- hasta el momento actual los dos IP evaluados en ensayos clínicos randomizados que analizan conclusiones clínicas relevantes (morbimortalidad) fueron ritonavir e indinavir;

- todos los demás IP fueron evaluados en ensayos clínicos con conclusiones que se expresan solamente a través de cifras de recuperación de niveles de CD4 y supresión virológica.

La elección de nelfinavir como IP de segunda línea se debe a:

- Que presenta un perfil posológico menos favorable (9-10 comprimidos por día).
- No haber sido evaluado en ensayos clínicos con conclusiones clínicas relevantes.
- No debe ser utilizado en pacientes con carga viral para VIH > 100.000 c/ml.

La combinación de ZDV/3TC/ABV mostró menor respuesta comparada con combinaciones que incluyen EFV, razón por la cual este esquema de tratamiento (3 INTR) no debe ser utilizado en pacientes con carga viral para VIH elevada (> 100.000 c/ml).

Al hacer la selección del primer plan, el médico ya debe estar pensando en los planes alternativos futuros para cuando se necesite el cambio. El plan inicial no debe comprometer planes futuros, que también serán con antiretrovirales combinados. Las asociaciones no deben sumar efectos tóxicos ni interactuar negativamente entre ellas, ni con otras que el enfermo deba tomar, ni agravar enfermedades subyacentes.

Cuando ocurre una complicación infecciosa oportunista en un paciente sin TARV, tiene prioridad el tratamiento de la complicación y luego se inicia el TARV. El fundamento es evitar interferencias medicamentosas, no sumar toxicidades y evitar intolerancias.

Al iniciar la medicación las indicaciones se darán por escrito y se reforzará con la explicación verbal, para asegurar la comprensión por parte del paciente o de la persona a cargo de su cuidado. En cada nueva entrevista se controlará si el paciente está cumpliendo el régimen terapéutico tal como fue indicado.

II.5. -Cuando Cambiar

El VIH se caracteriza por que sufre frecuentes mutaciones en su genoma, durante su ciclo replicativo, que pueden o no llevar marcadores de resistencia y son independientes del uso de los antiretrovirales. Los fármacos antiretrovirales al inhibir la replicación de los virus sensibles, evitan que dichas mutaciones se produzcan. Cuando dicha inhibición no se logra o es parcial, se seleccionan cepas resistentes, que se siguen multiplicando activamente y sustituyen a la población susceptible inicial. Esto se conoce como fracaso virológico. Cuando a través de los marcadores virológicos (carga viral) se diagnostica tal fracaso, los planes terapéuticos deben ser cambiados. Si bien el fracaso virológico es un hecho inevitable, se le puede retardar mediante la buena adherencia y otros factores considerados anteriormente, contrariamente puede ser acelerado por varios motivos:

- a) haber seleccionado una combinación de antiretrovirales que no era la adecuada para ese caso,
- b) haber administrado dosis subóptimas,
- c) estar el enfermo infectado con virus resistentes desde el comienzo del tratamiento,
- d) no contar con la adherencia del enfermo,
- e) incumplimiento en el tratamiento por mala tolerancia a los antivirales.
- f) reinfecciones.

II.6. -Manejo de la falla del plan de inicio

Tratamiento previo	Tratamiento recomendado S/genotipificación
2 INTR o 3 INTR (ZDV + 3TC + ABV)	2 INTR (≠) + EFV 2 INTR (≠) + 1 IP (IDV/r ó SQV/r)
2 INTR + 1 INNTR	2 INTR (≠) + 1 IP (IDV/r ó SQV/r ó NFV)
2 INTR + IDV o NFV	1 INTR (≠) + 1 INNTR + SQV/r ó 2 INTR (≠) + 1 INNTR + SQV/r
2 INTR + SQV	1 INTR (≠) + 1 INNTR + SQV/r ó 2 INTR (≠) + 1 INNTR + LPV/r
2 INTR + LPV/r	2 INTR (≠) + 1 INNTR + SQV/r

Más difícil que seleccionar un primer plan, es decidir el momento de un cambio y por cuales medicamentos cambiar, para obtener un 2º plan eficaz, que debe ser con fármacos que no tengan resistencia cruzada con los anteriormente usados. Los fármacos de cambio suelen resultar menos eficaces que los primeros y cada cambio implica perder opciones y tener menos fármacos para el futuro, hasta finalmente quedar desprovisto de nuevas alternativas. Este es uno de los argumentos en contra del inicio demasiado precoz del tratamiento y pone el acento en la necesidad de manejar cautelosamente los antiretrovirales y sus combinaciones.

El desarrollo y puesta en práctica de los estudios de genotipificación racionalizarán y orientarán la elección de opciones terapéuticas efectivas. (Ver capítulo de diagnóstico y monitorización).

II.7. -Situaciones Especiales

En la mujer embarazada el uso de TARV tiene una doble finalidad: profilaxis de la transmisión vertical y/o tratar a la mujer embarazada cuando los marcadores clínicos o paraclínicos de progresión de la infección VIH materna indiquen que ello es necesario. (VER GUIAS EMBARAZO).

En la exposición accidental ocupacional y no ocupacional con líquidos biológicos contaminados, se recomienda el TARV para la profilaxis de la transmisión. La profilaxis post-exposición sexual es motivo de controversia, excepto en la situación de violencia sexual. (VER GUIAS PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN)

Definiciones Operacionales de Interés

- 1) **Carga viral para VIH:** Es la cuantificación de DNA/VIH en suero. Es útil para predecir el grado de progresión en el infectado VIH crónico y realizar el monitoreo terapéutico. Alcanza altos niveles (10^5 - 10^6 c/ml) en la infección aguda. En 2 - 9% de personas no infectadas con VIH esta prueba puede resultar falsamente positiva, pero en estos casos sus niveles son bajos (< 10.000 c/ml).

2) **Conteo de poblaciones y subpoblaciones linfocitarias:** Hace referencia al recuento del número de linfocitos totales y en especial a los linfocitos T, medidos con el marcador CD3 y a sus subpoblaciones CD4 (cooperadores) y CD8 (supresores). El nivel de LCD4 es el mejor indicador de pronóstico de la infección por VIH. Este método de estudio permite conocer el estado inmunológico del paciente, acercarse a un pronóstico evolutivo, decide el momento oportuno para iniciar el tratamiento antiretroviral y es de fundamental ayuda para realizar el control de la respuesta terapéutica. También indica la oportunidad de hacer profilaxis de las infecciones oportunistas y es un auxiliar para el diagnóstico clínico en la etiología de las mismas. El número normal de LCD4 es entre 800 y 1.000 cél./mm³, con un rango de desviación entre 500 y 1.400 cél/mm³. Hay factores que influyen sus valores. Entre ellos se incluyen: cambios estacionales, horario en el día, enfermedades intercurrentes (infecciosas o no), vacunaciones, estados de estrés, medicación corticoidea. Para tener un mejor y real conocimiento de sus niveles se aconseja no realizar este estudio hasta pasadas 4 semanas de ocurrido un proceso infeccioso. En ausencia de los niveles de LCD4, una linfocitosis total < 1.200/mm³, en presencia de síntomas clínicos, es sucedáneo de un nivel de LCD4 < 200/mm³. Algunos prefieren el valor relativo de LCD4 en vez del número absoluto, porque reduce las variaciones de una simple medida. Existe una equivalencia aproximativa ente niveles de LCD4 y su porcentaje.

CONTEO DE LCD4/mm ³	LCD4%
> 500	> 29
200-500	14-28
< 200	< 14

3) **Fármacos antiretrovirales:** Sustancias que inhiben la replicación viral del VIH. Controlan la infección pero no terminan con el virus, el que permanece en los reservorios.

4) **Tratamiento antiretroviral de alta actividad (TARV),** conocido como HAART en inglés: es el uso combinado de 3 o más fármacos

antiretrovirales simultáneos, de probada alta eficacia. Su finalidad es llevar la carga viral a niveles indetectables o mínimos por el mayor tiempo posible. Incluye fármacos pertenecientes a diferentes familias, con la inclusión inicial de 1 inhibidor de proteasas (IP) el que fue introducido en 1996.

- 5) Falla clínica: ocurre cuando en un paciente bajo TARV aparecen síntomas relacionados con el VIH, lo que significa el desarrollo de una enfermedad oportunista.
- 6) Falla virológica: se observa en pacientes en TARV que luego de alcanzar el objetivo de una carga viral indetectable o mínima, ésta se hace detectable o vuelve a ascender.
- 7) Falla inmunológica: cuando luego de iniciado el TARV el aumento del recuento de $CD4$ es menor de 50 cel/mm^3 , siempre y cuando haya habido supresión virológica. Se considera rango de incremento aproximadamente 150 cel/mm^3 al cabo de 12 semanas de iniciado el TARV.
- 8) Terapia de rescate es una terapia antiretroviral combinada usando fármacos diferentes a los usados anteriormente, destinada a un paciente en quien ocurrió falla clínica y/o virológica frente al tratamiento que estaba recibiendo.
- 9) Tratamiento antiretroviral combinado y ampliado (TARV ampliado o mega HAART en inglés); es la utilización combinada de varios fármacos pertenecientes a distintas familias de antiretrovirales.
- 10) Adherencia: Se refiere a la aceptación y efectivo cumplimiento del tratamiento en la forma indicada, considerada ésta como la más adecuada en dosis y frecuencia para esa persona.
- 11) Resistencia al TARV es cuando un paciente que se encuentra en TARV y cumple con las indicaciones del mismo, no logra el objetivo de tener una carga viral indetectable o luego de haberla tenido, pierde esa condición. Puede tratarse de resistencia al fár-

maco (ej. por déficit de la fosforilación intracelular) o lo que es más común resistencia del virus a los fármacos a través de mutaciones en el genoma viral.

- 12) Resistencia viral se refiere a la resistencia inherente del virus a drogas antiretrovirales. Esta resistencia es adquirida por mutaciones genéticas en la quasispecie infectante.

Anexos

ANEXO: 1

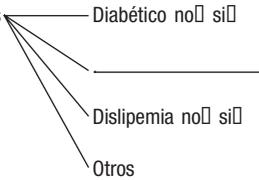
Ficha de Inicio de Tratamiento

Nombre: _____ C.I. Nº: _____

Fecha de Nacimiento: _____ Fecha diagnóstico: _____

Sexo: _____ EMBARAZO: _____ EDAD GESTACIONAL: _____

Consumo actual Pasado

Antecedentes patológicos 

Diabético no si

Dislipemia no si

Otros

Infecciones oportunistas no si Coinfecciones no si

Cuáles: _____ Cuáles: _____

Neoplasias: _____

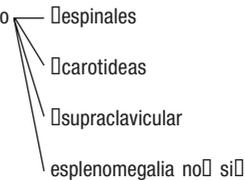
Enfermedad Tuberculosa: _____

Examen Clínico:

Adelgazamiento no si . _____ kg en últimos 2 meses

BF: moniliasis aftas

P y M.

L G Periférico 

esplinales

carotideas

supraclavicular

esplenomegalia no si

Hepatomegalia no sí

Otros:

Laboratorio

Valores pre-tratamiento

Colesterol: _____ mg/dl

TGP _____ UI/L

TGO _____ UI/L

Triglicéridos: _____ mg/dl

VDRL neg pos valor. _____

HDL: _____ mg/dl

HBsAg neg pos

LDL: _____ mg/dl

HCV neg pos

Índice: _____

	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
GR					
Hb					
Plaq					
GB					
Linfocitos					
LCD ₄					
LCD ₈					
CV log					
CV copias					

ANEXO: 2

SITUACIONES CLINICAS EN LAS QUE SE DEBE INVESTIGAR INFECCION VIH (SOLICITAR ESTUDIO SEROLOGICO)

- PERSONA QUE DEMANDA EL ESTUDIO.
- SINTOMAS SUGERENTES DE INFECCION AGUDA POR VIH.
- OTRA INFECCION DE TRANSMISION SEXUAL (ITS) EN CURSO.
- EXPUESTO A INFECCION VIH:
 1. Sexo no protegido,
 2. UDIs compartiendo jeringa,
 3. Poli transfundido (sangre o derivados) antes de 1986,
 4. Trabajador de la salud que pudo estar expuesto a fluidos corporales
- EXPOSICION ACCIDENTAL OCUPACIONAL
- INFECCION MARCADORA DE SIDA
- AFECCIONES QUE SIN SER MARCADORAS DE SIDA, LO SON DE INMUNODEPRESIÓN CELULAR, Y NO HAY OTRA CAUSA QUE LAS EXPLIQUE (herpes zoster en persona joven, muguet oral, dermatitis seborreica extensa o rebelde, etc).
- NEUMONITIS INTERSTICIAL LINFOIDE
- ABCESO ENCEFALICO DEL ADULTO JOVEN
- TUMOR OPORTUNISTA
- DIARREA o FIEBRE prolongadas,
- DEMENCIA, PERDIDA DE PESO o CITOPENIAS no explicadas por otra causa (Especialmente por ej: PTI)
- SINDROME NEUROLÓGICO:
 - Meningitis aséptica,
 - Neuropatía periférica (por ej. POLIRRADICULONEUROPATIAS)
 - Encefalitis aguda

SITUACIONES CLINICAS EN LAS QUE ES OBLIGATORIO (MARCO JURÍDICO) SOLICITAR EL ESTUDIO SEROLOGICO

- EMBARAZADA (por decreto MSP).
- DONANTES DE SANGRE, ORGANOS O SEMEN (por decreto de MSP).
- HIJO DE MADRE VIH POSITIVA

ANEXO: 3

Nº de linfocitos T4 (CD4+)	CATEGORÍAS CLÍNICAS		
	Asintomático P.I. o L.P.G.	Sintomático s/criterios de (A) o (C)	SIDA
> 500 /mm ³ (> 29 %)	A1	B1	C1
200 - 499 /mm ³ (14-28 %)	A2	B2	C2
<200 /mm ³ (< 14 %)	A3	B3	C3

CLASIFICACION CDC – ADULTOS: **CATEGORIA A**

- Primoinfección o síndrome retroviral agudo (P.I)
- Asintomático
- Adenopatías generalizadas persistentes (LGP)

CLASIFICACION CDC - ADULTOS: **CATEGORIA B: incluye enfermedades relacionadas con el VIH, aunque no marcadoras de SIDA**

- Candidiasis orofaríngea
- Candidiasis vaginal persistente, recurrente o rebelde
- Leucoplasia vellosa
- Zoster extenso o recurrente
- Púrpura trombocitopénico inmune (PTI)
- Displasia de cuello uterino o carcinoma in situ
- Fiebre o diarrea de más de 1 mes de duración, sin causa conocida
- Angiomatosis bacilar
- Neuropatía periférica
- Neumonía Intersticial linfóide

CLASIFICACION CDC-ADULTOS: **CATEGORIA C** (marcadoras de SIDA)

INFECCIOSAS:

- Pneumocistosis
- Toxoplasmosis encefálica
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Tuberculosis
- Micobacteriosis atípica diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Diarrea de más de 1 mes por *Cryptosporidium* o *Isospora belli*
- Candidiasis de esófago, traquea, bronquios o pulmón.
- Herpes simple de más de 1 mes o visceral
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- Neumonías bacterianas comunitarias recidivantes (>2) en 1 año
- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
- Salmonelosis sistémica no tífica

TUMORALES:

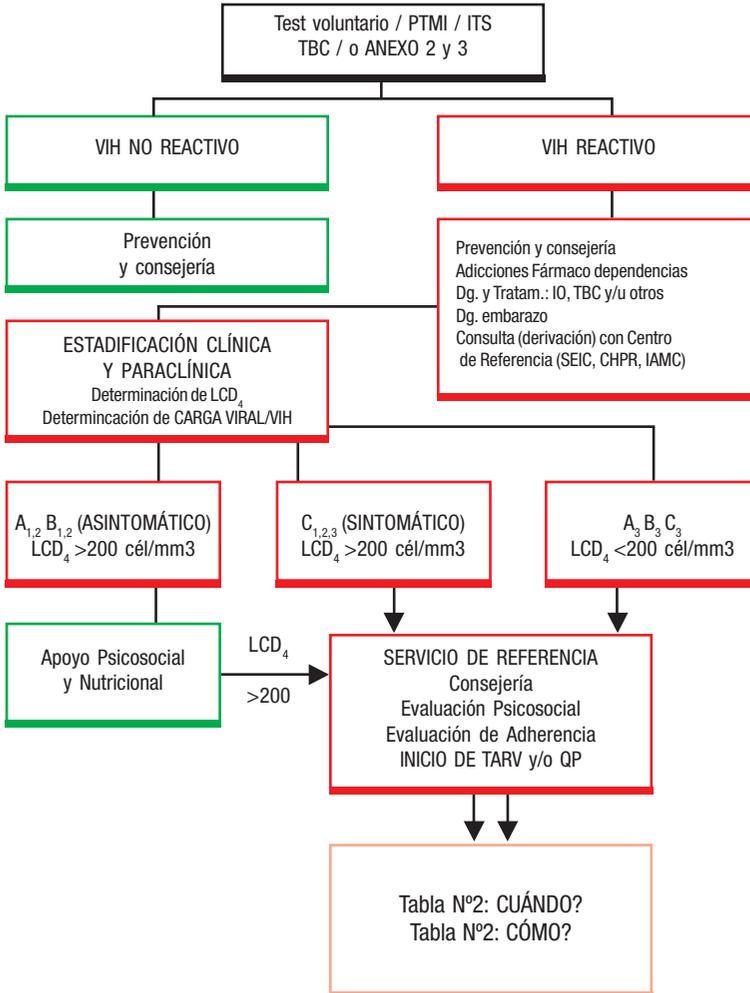
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma No Hodgkin
- Linfoma Primario de SNC
- Carcinoma Invasor de Cuello Uterino

OTROS MARCADORAS:

- Síndrome de Desgaste o Consunción por VIH.
- Encefalopatía por VIH
- Conteo de LCD₄ menor de 200/mm³

ANEXO: 4

INFECCION POR VIH-SIDA EN ADULTOS Luego de la serología, QUÉ?



ANEXO: 5

INFECCIÓN POR VIH-SIDA EN ADULTOS

Luego del diagnóstico: Monitoreo clínico- paraclínico. **Cómo?**

Escenario: A_{1,2} B_{1,2} LCD₄ > 200 cél/mm³

	SEMESTRAL	ANUAL	BIANUAL
HEMOGRAMA			
POBL. LINFOCITARIAS Y CARGA VIRAL VIH			
FUNCIONAL HEPÁTICO			
SEROLOGÍAS: VDRL TOXOPLASMOSIS VHB Y VHC			
FUNCIÓN RENAL			
ORINA COMPLETA			
Rx Tx			
PPD			
FONDO DE OJO			

Escenario: A₃, B₃, C_{1,2,3} (LCD₄ < 200 cél/mm³) /// En profilaxis 1ra, 2ra y/o TARV

	SEMESTRAL	ANUAL	BIANUAL
HEMOGRAMA			
FUNCIONAL HEPÁTICO			
FUNCIÓN RENAL			
POBLACIONES LINFOCITARIAS CARGA VIRAL PARA VIH			
GLUCEMIA			
ESTUDIO LIPÍDICO BÁSICO			
FONDO DE OJO			
SEROLOGÍAS: VDRL VHB Y VHC			

ANEXO: 6

Esquemas antiretrovirales o asociaciones no recomendados

- Monoterapia o biterapia
- Biterapia: excepto en PPAccO (Profilaxis post-accidente ocupacional)
- ZDV + d4T
- d4T + ddl en el embarazo
- Efavirenz en embarazo
- Indinavir + Saquinavir
- Saquinavir no asociado a Ritonavir
- Dos INNTR
- Asociación de 3 INTR: excepto ZDV (o d4T) + 3TC + ABV

ANEXO: 7

ARV: Presentación, posología e interacción con los alimentos				
INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (INTR)				
Nombre	Presentación	Posología	Posología en Insuficiencia Renal (IR) o hepática (IH)	Interacción con los alimentos
ABACAVIR (ABV)	Comp. 300 mg.	300 mg 2 v/día	No necesita ajuste	No tiene
DIDANOSINA (ddl)	Comp. 100 mg	>60 K: 200 mg 2 v/día <60 K: 200-300 mg/día	*CICr 10-50: 200 mg/d *CICr <10: 100 mg/d	Administrarlos 30' antes o 2 hs después. Diluido en agua o masticado
ESTAVUDINA(d4T)	Comp 30 y 40 mg	>60 K: 40 mg 2 v/día <60 K: 30 mg 2v/día	*CICr 10-50: 15-20 mg 2v/día *CICr<10:15-20 mg/d	No tiene
LAMIVUDINA (3TC)	Comp 150 mg	150 mg 2v/día	*CICr 10-50: 150 mg/día *CICr<10:50 mg/d	No tiene
ZALCITABINA (ddC)	Comp 0.75 mg	0.75 mg 3v/día	*CICr 10-50: 0.75 2v/día *CICr<10:0.75 mg/d	No tiene
ZIDOVUDINA (ZVD)	Cápsula 100 mg y 300 mg Jarabe Ampolla	300 mg 2v/día	* CICr 10-50: sin cambio *CICr<10: 300mg/día -En insuf. Hepática: 200 mg 2v/día	No tiene
INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (INNTR)				
EFAVIRENZ (EFV)	Cápsula:200 mg	600 mg/día	No ajuste	No tiene. Evitar alimentos grasos
NEVIRAPINA (NVP)	Comp. 200 mg	200 mg 2v/día -Los 1ros. 14 días 200 mg/día	No ajuste	No tiene

INHIBIDORES DE PROTEASAS (IP)				
AMPRENAVIR (APV)	Cápsula: 150 mg	APV 600 mg 2v/d + RTV 100 2v/día	IR: no necesita ajuste -En insuf. Hepática: No asociar a RTV 300-450 mg 2x/día	No tiene. Evitar alimentos grasos.
INDINAVIR (IDV)	Cápsula: 400 mg	800 mg 2x/día + RTV 100 mg 2x/día 800 mg 3v/día	IR: no ajuste -IH: 600 mg 3v/día, no asociada a RTV.	Administrar 1 h antes o 2 hs después de la alimentación. Ingesta de 1.5-2 litros/día Asociado a RTV no ajuste con alimentos.
LOPINAVIR (LPV/r)	Cápsula: 133.3 LPV/33.3 RTV mg	400/100 (3 cáp) 2v/día *Asociado a EFV o NVP 4 cap. 2v/día *Asociado con SQV 400/100 + 1000 mg SQV 2v/día	No necesita ajuste	Administrar con alimentos
NELFINAVIR (NFV)	Comp: 250 mg	1250 mg 2v/día o 750 mg 3v/día	No necesita ajuste	Administrar con alimentos
RITONAVIR (RTV)	Cápsula:100mg	Asociado, ver con lp respectivo	IR: no necesita ajuste. -IH:evitar uso	Administrar con alimentos preferentemente para mejorar tolerancia
SAQUINAVIR (SQV)	Capsula dura(HGC) y blanda(SGC): 200 mg	Asociado a RTV: SQV-SGC 1000 mg 2v/día + RTV 100 mg 2v/día o SQV-SHC o SGC 400 mg2v/día + RTV 400 mg 2v/día o SQV-SGC 1200 mg 3v/día Asociado a LPV: SQV-SGC 1000 mg 2v/día + LPV/r 400/100 2 v/día	No necesita ajuste	Administrar con alimentos

Reseña bibliográfica:

1. Informe Epidemiológico VIH-SIDA (31/03/00) Programa Nacional de SIDA
2. Terapia antiretroviral para adultos y niños. Recomendaciones para adultos y niños de la Comisión de Expertos en VIH-SIDA. Uruguay, noviembre de 1998. Programa Nacional de SIDA.
3. Tratamiento Antiretroviral en Adultos. Recomendaciones Actualizadas de la Sociedad Internacional de SIDA. Panel de los EEUU. Declaración de Consenso. JAMA, Jan.19, 2000- Vol 283; Nº 31.
4. Informe del Grupo DHHS. Guía para el uso de los Agentes Antiretrovirales en Adultos y Adolescentes Infeccionados por VIH – Mayo de 1999.
5. Bartlett J. G. New guidelines for antiretroviral therapy from the IAS-USA and from DHHS. Mayo 2004.
6. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach. WHO, Geneva 2004.
7. National Antiretroviral Treatment Guideline. National department of Health, South Africa 2004.
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infeccionados pelo HIV. 2004.
9. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 2004. www.sante.gouv.fr.
10. Zuger A., Sharp V.L. «HIV specialists»: The time has come. JAMA, Oct.8, 1997; 278:1131-1132.
11. Valenti W.M. Managing Managed Care. Practice guidelines as Disease Management Strategies. The AIDS Reader 1999- 9(4):249-253.
12. Kuritzkes D. Clinical Implications of Antiretroviral Resistance. HIV Clinical Management Series. Medscape -1999, Vol. 13.
13. Van Praag E., Fernyak S., Martin Katz A. Las Repercusiones de los Tratamientos Antiretrovirales. Consulta Informal. Abril 1997. ONUSIDA. OMS. WHO/ASD/97.2 – Ginebra 29 –30 abril 1997.

14. Hacer Frente al SIDA. Prioridades de la Acción pública ante una epidemia
15. Mundial. Informe del Banco Mundial sobre Investigaciones Relativas a Políticas de Desarrollo. 1997
16. Report on the Global HIV/AIDS epidemic. UNAIDS. Junio 1998. 2000. 2002. 2004.
17. Volberding P. A., HIV therapy in 2003: consensus and controversy. *AIDS*, 2003 April, vol 17 (supl 1)4-11.
18. Shafer R.W., Smeaton L.M., Robbins G.K., et al: Comparison of Four-Drug Regimens and Pairs of Sequential Three-Drug Regimens as Initial Therapy for HIV-1 Infection. *N. Engl. J. Med.* Dec 2003, 349(24)2304-2315.
19. Robbins G.K., De Gruttola V., Shafer R.W., et al: Comparison of Sequential Three-Drug Regimen as Initial Therapy for HIV-1 Infection. *N. Engl. J. Med.* Dec 2003, 349(24)2293-2303.
20. Squires K., Johnson V., Katlama C., et al: The Atlantic Study: a randomized, open labeled trial comparing two protease inhibitor (PI)-sparing antiretroviral strategies versus a standard PI-containing regimen, final 48 week data. XIII International AIDS Conference, Durban, July 2000 (Abst. LbPeB7046).
21. Walmsley S., Bernstein B., King M., et al: Lopinavir-ritonavir versus Nelfinavir for the Initial Treatment of HIV Infection. *N. Engl. J. Med.* June 2002, 346(26)2039-2046.
22. Osterberg, L; Blaschke, T.: Drug Therapy: Adherence to Medication. *N. Engl. J. Med.* August 2005, 353(5), 4, pp 487-497.
23. Steinbrook, R., Financial Conflicts of Interest and the Food and Drug Administration's Advisory Committees. *N. Engl. J. Med.* July 2005, 353(2)116-118.
24. De Echagüen, A.O., Arnedo, M., Xercavins, M., et al: Genotypic and phenotypic resistance patterns at virological failure in a simplification trial with nevirapine, efavirenz or abacavir. The Nevirapine, Efavirenz and Abacavir (NEFA) Resistance Substudy Team. *AIDS*, September 2005, 19(13)1385-1391.
25. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2004; 350:1850-61.
26. Levinsky, N.G.: Nonfinancial Conflicts of Interest in Research. *N. Engl. J. Med.* Sep. 2002, 347(10)759-761.

27. Guidance on Ethics and Equitable Access to HIV Treatment and Care. 2004. UNAIDS
28. General Principles of Good Chronic Care. Integrated Management of Adolescent and Adult Illness. WHO August 2004
29. Progress on Global Access to HIV Antiretroviral Therapy. An update on « 3 by 5». June 2005. UNAIDS/ WHO
30. F. van Leth, S. Andrews, B. grinsztejn, E. Wilkins, M.K. Lazanas, J.M.A. Lange and J. Montaner. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first line HAART. *AIDS* 2005, 19:463 - 471.
31. F. van Leth, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open-label trial, 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253-63.
32. Cameron W. et al. Randomized placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:543-549
33. Gulick, R. M.; Ribaud, H.J.; Shikuma, C. M., et al: Triple-Nucleoside Regimens versus Efavirenz-Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N.Engl.J.Med.* 2004; 350(18)1850-1861.
34. Iribarren J.A et al. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antiretroviral en pacientes adultos infectados por VIH (octubre 2004). *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2004;22(10):564-642.
35. Raine R., Sanderson C., Black N.: Developing clinical guidelines: a challenge to current methods. *B.M.J.* 2005;331:631-633.
36. Gifford A., Bormann J.E., Shively M., et al: Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *AIDS* 2000;23(5):386-395.
37. Nemes M.I.B., Carvalho H.B., Souza M.F.: Antiretroviral Therapy Adherence in Brazil. *AIDS* 2004;18(3)S15-S20.

Capítulo III

VIH-SIDA Y EMBARAZO

Introducción

La infección por VIH-SIDA cada vez involucra más mujeres, las que representan más de 40% de las personas viviendo con VIH (PVVIH) a nivel mundial y 32.9 % en Uruguay.

Aunque en etapas tempranas de la epidemia la vía parenteral, en relación al uso de sustancia sicoactivas, fue la dominante entre las mujeres infectadas, la vía sexual es hoy la identificada con mayor frecuencia.

La mayoría de ellas están en edad reproductiva y por eso con cierta frecuencia nos encontramos enfrentados a mujeres jóvenes, con serología positiva para VIH, que están embarazadas y con un riesgo de 25% a 40% de transmitir la infección al niño, de no recibir intervención médica preventiva. El riesgo es de 8% con monoterapia de (AZT) y de 1 a 2% con triterapia.

La mayor parte de casos de transmisión vertical del VIH (cerca de 65%) se producen durante el trabajo de parto y el parto, y el restante 35% *in útero*, especialmente en las últimas semanas de gestación, y a través de la lactancia. El riesgo de transmisión por la lactancia es de 10 a 16%, y parece ser mayor en los primeros 4 a 6 meses.

El análisis de datos de países en desarrollo muestra una asociación entre infección por VIH en la gravidez con parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte neonatal, pero los datos de países desarrollados no muestran estos resultados.

Sobre esa población el equipo de salud debe realizar el máximo de sus esfuerzos y aplicar las intervenciones adecuadas con el fin mejorar las condiciones maternas, al tiempo de disminuir la transmisión del VIH al feto a menos de 2%, como está demostrado actualmente que es posible.

Por otro lado el embarazo no tiene claros efectos acerca de la progresión de la infección por VIH.

En la embarazada se deben considerar 2 situaciones diferentes:

- a) el tratamiento antiretroviral de la madre por su infección VIH: uso de antiretrovirales por largo plazo (toda a vida), que tiene por

objetivo disminuir significativamente la carga viral, con lo que mejora su estado inmunitario y a la vez disminuye el riesgo de transmisión al niño

- b) la quimioprofilaxis antiretroviral: uso por plazo corto (en la gestación) para reducir el riesgo de transmisión vertical.

Aunque la ZDV sola en quimioprofilaxis disminuyó sustancialmente el riesgo de transmisión vertical, actualmente se considera que la monoterapia puede resultar subóptima frente a un régimen de antiretrovirales combinado. La eficacia del AZT en reducir la transmisión vertical del VIH está comprobada con cualquier nivel de carga viral, por lo que su uso está indicado con carga viral menor a 1000 copias/ml y también con carga viral alta, por encima de 100000 copias/ml, siendo que en esta última situación deberá ser usado obligatoriamente en combinación con otros antiretrovirales.

A los beneficios de la terapia antiretroviral deben contraponerse sus efectos adversos sobre la embarazada, el feto y el recién nacido.

Dado que la zidovudina (ZDV) no fue ampliamente usada durante el embarazo hasta el informe del Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) Protocolo 076 en 1994 y que se dispone de inhibidores de la proteasa desde 1996, los datos acerca de los efectos indeseables y tóxicos en humanos son incompletos y resultan limitados, especialmente cuando los antiretrovirales se usan en regímenes combinados.

La información respecto a la seguridad de los fármacos en la embarazada, deriva de la experiencia animal, pruebas clínicas y comunicaciones anecdóticas de efectos adversos. Del balance entre beneficios y riesgos surge la indicación del tratamiento.

En base a datos actualmente disponibles, los beneficios del tratamiento antiretroviral en relación a la madre, al feto y al recién nacido, superan a los riesgos hasta el momento conocidos y postulados en base a la experimentación animal y de laboratorio. Sin embargo es imprescindible realizar un control estricto durante su administración y vigilar a largo plazo la evolución de todos los lactantes y niños expuestos a antiretrovirales durante la gestación y/o el período neonatal, habiendo pocos datos disponibles sobre las consecuencias alejadas de la exposición fetal a esos fármacos.

La elección de los planes debe hacerse en forma individualizada, con su debida información a la embarazada en cuanto a beneficios y riesgos y monitorizando los posibles efectos indeseables.

Diagnóstico

En Uruguay existe el Decreto N° 295/97 que establece la necesidad de realizar a toda embarazada la prueba serológica para VIH, previo consentimiento.

- La consejería tiene gran importancia en el proceso de diagnóstico de la infección por VIH, pues una adecuada información básica proporciona la comprensión de algunos aspectos del tratamiento y de cuidados que pueden ser ofrecidos, puede alertar sobre comportamientos de riesgo y permite orientar sobre prevención. Todas las gestantes deben recibir información sobre prácticas sexuales seguras y uso del condón, prevención y tratamiento de infecciones de transmisión sexual, prevención de la transmisión vertical del VIH, orientación sobre servicios de referencia y consejería post-test.
- La confidencialidad y privacidad de la información y de los resultados deben ser asegurados.
- Se realizará serología para VIH en la 1er consulta obstétrica y si el resultado es negativo se repite a las 32 semanas de embarazo, (referirse al capítulo de diagnóstico).
- En las embarazadas que desconocen su condición serológica y viven en zonas donde el laboratorio no es accesible, se podrá realizar una prueba diagnóstica rápida. Si es negativa se repetirá a las 32 semanas. Si es positiva derivar a la embarazada a un Centro de referencia para confirmación y tratamiento. En los casos que la prueba confirmatoria demore se podrá iniciar tratamiento con prueba rápida y ELISA reactivos.
- A las embarazadas que llegan al trabajo de parto y desconocen su condición serológica se les realizará una prueba rápida, para no retardar la profilaxis de la transmisión al feto, si el resultado fuera positivo. Posteriormente se deberá confirmar el diagnóstico.

- En las embarazadas de alto riesgo de exposición como es el caso de parejas discordantes, UDIs, u otra situación a valorar, se sugiere realizar una prueba rápida en el momento del parto aunque la serología para VIH haya sido negativa en el control de su embarazo, salvo que dicho estudio se haya realizado en el último mes.

Factores que aumentan el riesgo de transmisión vertical:

A. -MATERNOS

- Estado clínico e inmunológico
 - Presencia de otras ITS u otras coinfecciones (como el virus de la hepatitis C). La solución de continuidad de las superficies mucosa y cutánea y la carga viral aumentada en las secreciones cérvico-vaginales en presencia de vaginitis, cervicitis, uretritis, úlceras genitales, etc, favorecen la transmisión del VIH al feto cuando pase por el canal del parto.
 - Situaciones que produzcan soluciones de continuidad en la barrera placentaria como corioamnionitis, así como maniobras invasivas, tales como amniocentesis, cordocentesis y monitorización de la frecuencia cardíaca fetal con electrodo interno.
 - Tabaquismo y consumo de sustancias psicoactivas.
 - Desnutrición materna y déficit de vitaminas.
- Virales
 - Carga viral, especialmente durante el momento del parto; genotipo y fenotipo viral. La alta carga viral que acompaña a la primoinfección, cuando la misma ocurre durante el embarazo, implica mayor riesgo de infección fetal. Varios estudios relacionan la alta carga viral con la transmisión, aunque no hay un umbral absoluto y puede ocurrir transmisión con diversas concentraciones virales plasmáticas, incluso cuando éstas son indetectables. Es posible que el subtipo de virus pueda influir en el riesgo de transmisión así como también se ha informado que los virus con tropismo para células macrófagos-monocitos tienen más probabilidad de transmisión que los con tropismo para linfocitos T.

- Comportamientos de riesgo
 - Prácticas sexuales desprotegidas sin uso de preservativo, historia de múltiples parejas sexuales con el consiguiente riesgo de reinfección, mayor replicación viral y/o superinfección con diferentes cepas de VIH, con mayor poder de transmisión.
 - Uso de sustancias psicoactivas.

B. -OBSTÉTRICOS

- Duración prolongada de rotura de membranas ovulares, vía del parto, hemorragia intraparto.

El riesgo aumentaría en las pacientes que presentan más de cuatro horas de rotura de membranas. Constituyen, junto a la carga viral elevada, los 2 factores principales asociados a la transmisión vertical del VIH.

Se han identificado virus libres y células infectadas en secreciones cervicovaginales de mujeres infectadas por VIH-1 y se ha demostrado que las células de Langerhans de la piel y aparato digestivo fetal presentan linfocitos T-CD4, por lo tanto la exposición intensiva de la delgada piel fetal o de superficies mucosas a sangre o secreciones maternas durante el parto son un mecanismo de transmisión.

Se ha demostrado que en los embarazos múltiples la frecuencia de infección es mayor en el primer feto, que sería el más expuesto, y en la experimentación animal se observó la transmisión por vía oral en los recién nacidos debido a la deglución durante el parto de líquidos maternos infectados.

- En relación a estos factores de riesgo intraparto surgen recomendaciones de finalizar la gravidez por vía de cesárea de coordinación cuando la carga viral materna es superior a 1000 copia/ml, con el objetivo de disminuir la transmisión perinatal. Estudios observacionales y metanálisis de ensayos clínicos randomizados mostraron que la operación cesárea electiva, constituía un factor protector de la transmisión vertical del VIH. Sin embargo en la época de estos estudios todavía no era conocida la importancia de la carga viral y no había sido introducido el uso de terapia antiretroviral combinada. Actualmente es posible obtener casi 100 % de reducción en la transmisión vertical a través de la reducción de la carga viral a menos de 1000 copias/ml.

C. -FETALES

- Prematurez
- Bajo peso al nacer
- La susceptibilidad de las células fetales a la infección puede ser importante. Se requeriría de un coreceptor además de la molécula de CD4 para que se pueda producir la unión del virus. Se han identificado los coreceptores fusina como necesario para la infección de linfocitos T y de quimocina CKR5 para la infección de macrófagos/monocitos
- Muguet oral en el niño

D. -LACTANCIA

El amamantamiento materno representa riesgo adicional de transmisión de 7 a 22%. El riesgo aumenta 2 veces en caso de mastitis y 50 veces si hay absceso de mama. También el riesgo es mayor si hay grietas en el pezón o el amamantamiento es prolongado. Se ha demostrado que la transmisión por la leche materna puede relacionarse con el grado de exposición, el momento de ésta, la infectividad de la leche y la susceptibilidad específica del lactante. Un estudio en Nairobi encontró que el riesgo de transmisión por la leche materna era de 32% si una madre infectada amamantaba a su hijo durante más de 15 meses.

La carga viral elevada y la rotura prolongada de las membranas amnióticas se reconocen como los principales factores asociados a la transmisión vertical del VIH.

Monitoreo clínico durante el embarazo

El seguimiento debe ser individualizado y basado en la fase de la infección que cursa la embarazada (clínica, grado de inmunosupresión y viremia), considerando también sus conductas, los factores psicosociales y obstétricos (como edad gestacional).

Al realizar diagnóstico de infección por VIH durante la gestación, la paciente deberá ser derivada a un servicio de referencia en el cual se realizará el control prenatal y clínico como portadora de VIH. Siempre que sea posible la asistencia deberá estar a cargo de un equipo multidisciplinario y con supervisión de un infectólogo con experiencia en VIH. El control prenatal debe incluir prevención y tratamiento de infecciones oportunistas, terapia antiretroviral, soporte nutricional, planificación familiar y soporte psicosocial y comunitario.

En la primera visita, deben recogerse cuidadosamente todos los datos de la historia clínica actual y pasada, con énfasis en la presencia de síntomas indicativos de infecciones oportunistas, valorar el estadio clínico, antecedentes sexuales (número de compañeros, posibles situaciones de riesgo, uso de preservativos), así como antecedentes de tabaquismo, uso de sustancias psicoactivas y alcohol, y valorar el impacto psico-social de la situación de infectada por VIH y del embarazo. Se debe realizar un examen físico completo, valorando cada aparato y sistema.

Los exámenes de laboratorio comprenden:

- La paraclínica que se solicita es la normatizada por el MSP: Hemograma, grupo sanguíneo y RH, glicemia y PTGO, VDRL, serología de hepatitis A, B, C y toxoplasmosis, orina
- Recuento y porcentaje de linfocitos T-CD4, T-CD8 y la relación CD4/CD8.
- Carga viral plasmática/VIH.
- Funcional y enzimograma hepático.
- Azoemia, creatininemia.
- Urocultivo.
- Prueba tuberculínica con PPD.
- Exudado vaginal para estudio microbiológico
- Papanicolau y colposcopia.
- Ecografía precoz para valorar edad gestacional y seriada para control de crecimiento.

La paraclínica se debe repetir cada *trimestre*, adecuada a los potenciales efectos tóxicos de la medicación empleada. Se solicitará radiografía de tórax en caso de síntomas respiratorios o de PPD reactivo.

En situaciones excepcionales de no tener acceso al recuento de linfocitos T-CD4, el hemograma puede auxiliar en la valoración del grado de inmunosupresión y la necesidad de introducir la terapia antiretroviral combinada y la profilaxis primaria (quimioprofilaxis con sulfametoxazol + trimetopim), para pacientes con linfocitos totales inferiores a 1.000 células/mm³, especialmente si la hemoglobina fuera menor que 11 g/dl, por la gran probabilidad de que el recuento de linfocitos T-CD4 sea inferior a 200 células/mm³.

Tratamiento

Los beneficios del tratamiento antiretroviral combinado son los mismos en la embarazada que en la población general, pero la oportunidad de su inicio puede verse adelantada con el fin de disminuir la transmisión vertical y minimizar la necesidad de cesárea.

A la mujer asintomática, virgen de tratamiento, se le debe dar la suficiente información en relación a su enfermedad, explicándole además los beneficios y potenciales riesgos de un tratamiento temprano, para que acepte el plan indicado lo que asegura una buena adherencia al mismo. Para esto es fundamental lograr una buena relación entre el equipo técnico y la paciente que es la base de una confianza mutua. En cada nueva consulta es necesario reforzar las enseñanzas y la confiabilidad.

Los potenciales riesgos en la mujer incluyen:

- menor calidad de vida, por los efectos secundarios y complejidad de los esquemas farmacológicos
- aparición más temprana de resistencias virales, especialmente cuando la supresión de la carga viral es incompleta, lo que limita opciones futuras de tratamiento
- posibilidad de alteraciones metabólicas a mediano y largo plazo.

En relación al feto se incluyen, los potenciales riesgos de:

- teratogenicidad
- toxicidad fetal o neonatal
- efectos posteriores en el niño, secundarios a la exposición intrauterina, aun no totalmente conocidos.

El riesgo de teratogenicidad puede disminuirse evitando el tratamiento en el primer trimestre, y la toxicidad seleccionando los fármacos a indicar.

A continuación se detallan datos preclínicos y clínicos importantes del uso de antiretrovirales durante el embarazo.

FÁRMACO	CATEGORÍA DE LA FDA*	PASAJE PLACENTARIO. RAZÓN RN: MADRE DEL FÁRMACO	ESTUDIOS DE TERATOGENICIDAD Y CARCINOGENESIS EN ANIMALES	ESTUDIOS EN HUMANOS Y EMBARAZO
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR)				
Zidovudina (AZT, Retrovir)	C	Si, 0.85 en humanos	Positivos en roedores a dosis casi letales. Tumores epiteliales.	Seguro a corto plazo
Zalcitabina (HIVID, ddC)	C	Si, 0.3 a 0.5 monas Rhesus	Hidrocefalia en ratas con dosis 1000 veces mayores que la humana, defectos esqueléticos y disminución de peso con dosis moderada. Linfomas tímicos.	Ningún estudio
Didanosina (Videx, ddl)	B	Si, 0.5 en humanos	Sin datos de teratogenicidad ni tumores.	Estudio PK (n=14), no hay necesidad de modificar la dosis
Estavudina (Zerit, d4T)	C	Si, 0.76 mona Rhesus	Negativos, excepto disminución de calcio del esternon en roedores. En roedores y altas dosis: tumores de hígado y vejiga	Estudio en fase I/II
Lamivudina (Epiriv, 3TC)	C	Si, 1.0 en humanos	Negativos	Estudio PK (n= 20) no muestra necesidad de modificar dosis
Abacavir (Ziagen, ABC)	C	Si, ratas	Anasarca, anomalías esqueléticas con dosis 35 veces mayores que las humanas en roedores. Tumores de hígado tiroides, genital en roedores	No hay estudios

FÁRMACO	CATEGORÍA DE LA FDA*	PASAJE PLACENTARIO. RAZON RN: MADRE DEL FARMACO	ESTUDIOS DE TERATOGENICIDAD Y CARCINOGENESIS EN ANIMALES	ESTUDIOS EN HUMANOS Y EMBARAZO
Emtricitabine (Emtriva, FTC)	B	Desconocido	Incompleto	No hay estudios
Tenofovir DF (Viread)	B	Si, en ratas y monas	Incompleto para teratogénesis. Negativo para tumores	No hay estudios

Inhibidores de la transcriptas reversa (INNR)

Nevirapina (Viramune)	C	Si, 1.0 en humanos	Negativo para teratogénesis. Adenoma hepatocelular y carcinomas en roedores	Toxicidad hepática en la madre con CD4 > 250/mm3
Delavirdina (Rescriptor)	C	Se desconoce	Negativo para teratogénesis. Adenoma hepatocelular y carcinomas en roedores	No hay estudios
Efavirenz (Sustiva)	D	Si, 1.0 en monas ratas y conejos	Anencefalia, anoftalmia, microftalmia, paladar hendido, en monas cinomoglus a dosis similar a la humana. Adenoma y carcinoma hepatocelular y adenoma bronquiolo alveolar en ratonas	Ninguno planeado. Debe evitarse su uso en el embarazo por teratogenicidad en primates

FÁRMACO	CATEGORÍA DE LA FDA*	PASAJE PLACENTARIO. RAZÓN RN: MADRE DEL FÁRMACO	ESTUDIOS DE TERATOGENICIDAD Y CARCINOGENESIS EN ANIMALES	ESTUDIOS EN HUMANOS Y EMBARAZO
Inhibidores de proteasa (IP)				
Ritonavir (Norvir)	B	Mínimo, en humanos	Negativo para teratogénesis. Adenoma y carcinoma hepatocelular en ratonas	Estudios fase I/II (PACTG 354)
Indinavir (Crixivan)	C	Mínimo, en humanos	Negativo para teratogénesis. Adenoma tiroideo en ratonas, con altas dosis	Estudios fase I/II (PACTG 358)
Saquinavir (Fortovase)	B	Mínimo, en ratas, conejas	Negativo para teratogénesis. Incompleto para carcinogénesis	Estudios fase I/II (PACTG 386)
Nelfinavir (Viracept)	B	Mínimo, en humanos	Negativo para teratogénesis. Adenoma folicular de tiroides y carcinomas en ratas	Estudio fase I/II (PACTG 353)
Ampranavir (Agenerase)	C	Se desconoce	Osificación deficiente y elongación de timo en ratas y conejas. Adenoma y carcinoma hepatocelular en ratonas	No hay estudios. No usar solución conteniendo propilenglicol
Atazanavir	B	Se desconoce	Negativo para teratogénesis. Incompleto para carcinogénesis	No hay estudios

FÁRMACO	CATEGORÍA DE LA FDA*	PASAJE PLACENTARIO. RAZÓN RN: MADRE DEL FÁRMACO	ESTUDIOS DE TERATOGENICIDAD Y CARCINOGENESIS EN ANIMALES	ESTUDIOS EN HUMANOS Y EMBARAZO
Fosamprenavir (Lexiva)	C	Se desconoce	Negativo para teratogénesis Tumores benignos y malignos hepáticos en ratonas	No hay estudios
Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra)	C	Se desconoce	Alteraciones en osificación y esqueléticas a dosis altas en ratas, Incompleto para Carcinogénesis	No concluido
Inhibidores de fusión				
Enfuvirtide (Fuzeon, T-20)	B	Se desconoce	Negativo para Teratogénesis No ejecutado para Carcinogénesis	No hay estudios
Otros agentes Hidroxiurea	D	Cruzamientos En animales	Múltiples defectos En ratas, conejas, cricetos	Debe evitarse

* FDA: Food and Drug Administration

Categorías de riesgo de los antiretrovirales en la embarazada (FDA)

- A- Estudios adecuados con buen grupo testigo en embarazadas no pudieron demostrar riesgo para el feto en el primer trimestre (y no hay datos de riesgo en el último)
- B- Estudios de reproducción en animales no mostraron riesgo para el feto y no se han hecho estudios adecuados de embarazadas con buen grupo testigo.
- C- No se ha determinado la seguridad en el embarazo humano, estudios en animales positivos para riesgo fetal o no se han hecho, y no deberá usarse el fármaco a menos que el posible beneficio supere el riesgo en el feto.
- D- Datos positivos del riesgo fetal humano con base en datos de reacciones adversas de experiencias de investigación o mercadotecnia, pero los beneficios potenciales del uso del fármaco en la embarazada pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.
- X- Estudios en animales señalan reacciones adversas que indican que el riesgo vinculado con el uso del fármaco en embarazadas claramente supera a cualquier beneficio posible.

En general la embarazada debe recibir el mismo tratamiento antiretroviral que el resto de la población adulta, tomando en cuenta los cambios metabólicos y farmacocinéticos que ocurren durante el embarazo, los fármacos que mejor atraviesan la placenta y evitando aquellos que puedan ocasionar teratogénesis o resultar tóxicos o interfieran con otras medicaciones.

El propósito general del tratamiento antiretroviral en la infección por VIH es obtener una máxima supresión de la carga viral, durante el mayor tiempo posible, conservar la función inmunitaria o restablecerla y aminorar la morbilidad y mortalidad. Para lograr este propósito, se requiere un tratamiento combinado, con múltiples agentes.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo que tienen impacto en la farmacocinética de los antiretrovirales incluyen: absorción, distribución, biotransformación y eliminación, por lo que se afectan las dosis a administrar, de algunos de los fármacos. Durante el embarazo

el tránsito intestinal se hace más prolongado, aumenta el volumen plasmático, el gasto cardíaco y tasa de filtración glomerular; disminuye la concentración de proteínas plasmáticas, aumenta la reabsorción del sodio y hay cambios en el metabolismo de enzimas hepáticas. El transporte placentario de los fármacos y el metabolismo y eliminación por el feto pueden también modificar las cifras plasmáticas maternas de los fármacos.

A ello se agrega el efecto de los antiretrovirales sobre el feto y el recién nacido, incluyendo los potenciales efectos teratogénicos, mutagénicos y carcinogénicos y la toxicidad de los fármacos que atraviesan la placenta. El potencial daño en el feto se relaciona no sólo a la droga en sí, sino a la dosis suministrada, la edad gestacional, la duración de la exposición, las interacciones con otros agentes a los que el feto esté expuesto y a los desconocidos efectos a largo plazo que puedan tener los mismos sobre la madre y el niño.

Estudios farmacocinéticos sugieren que no es necesario ajustar las dosis AZT, 3TC, ddI, d4T y Nevirapina (NVP), pues su pasaje transplacentario es bueno, aunque menor con ddI. Sin embargo estudios farmacocinéticos con cuatro inhibidores de la proteasa: Saquinavir (SQV), Ritonavir (RTV), Indinavir (IDV) y Nelfinavir (NFV) indican que alcanzan bajos niveles de concentración en el cordón umbilical, por lo que pueden ser necesario realizar ajustes en sus dosis o agregar como «booster» RTN en bajas dosis para obtener niveles adecuados. Niveles adecuados en las mujeres embarazadas infectadas con VIH fueron demostrados con SQV cuando se administró con un «boost» de RTV (SQV 800 mg y RTV 100 mg, en dos dosis diarias) y con NFV cuando se administró en mayores dosis (1250 mg dos veces al día).

Debe vigilarse a las mujeres que reciben tratamiento antiretroviral combinado en cuanto a toxicidad. En general ha de pedirse una biometría hemática completa así como pruebas de función hepática y renal, durante cada mes del embarazo.

Dado que se ha observado en las mujeres embarazadas que reciben NVP en forma crónica mayor riesgo de hepatotoxicidad grave y rash cutáneo, el que es 9.8 veces mayor en aquellas mujeres con linfocitos

T-CD4 por encima de 250 cel/mm³, en relación a las que tienen cifras menores. En vista de esto, el uso de Nevirapina debe ser evitado en estas condiciones. Los casos en que fue indicado Nevirapina por tiempo prolongado durante la gestación debería solicitarse un enzimograma hepático cada 2 semanas en el primer mes, mensual por 4 meses y luego cada 1 a 3 meses. No hay referencias de toxicidad grave cuando la Nevirapina es utilizada en dosis única en el momento del parto.

Puesto que se ha comunicado mayor riesgo de intolerancia a la glucosa con el uso de inhibidores de proteasa, deben considerarse pruebas tempranas con carga de glucosa, al inicio del control prenatal y a las 24-28 semanas en mujeres que usan tratamiento con inhibidores de proteasa.

A continuación se describe los diferentes ensayos clínicos randomizados y controlados en la prevención de la transmisión perinatal del VIH.

ENSAYOS	CITA	REGIMEN	TRANSMISION	EFICACIA
ACTG 076	NEJM 1994;331:1173	Embarazo: AZT 500 mg/d sem 14-34 Parto: AZT i/v R. Nacido: AZT por 6 sem Suspensión de lactancia	AZT- 8% Placebo- 26%	68%
Thai	Lancet 1999;353:773	Embarazo: AZT 600 mg/d sem. 36 Parto: AZT 300 mg c/3h R. nacido: ninguno Suspensión de lactancia	AZT: 9% Placebo: 19%	51%

Ivory Coast	Lancet 1999;353:781	Como el anterior excepto lactancia permitida	AZT- 16% Placebo- 25%	37%
Petra	1999; 6ª Conf. de Retrovirus e Infecciones Oportunistas Abstract S- 7	Grupo1: Embarazo AZT/3TC 36 sem y 1 sem postparto + R. nacido Grupo 2: AZT/3TC en el parto+ 1 sem postparto+ R. nacido Grupo 3: AZT/3TC en el parto Grupo 4: placebo/placebo	Grupo 1: 9% Grupo 2: 11% Grupo 3: 18% Grupo 4: 17%	42% 37%
DITRAME	Lancet 1999;353:786	Embarazo: AZT 600 mg/d sem 36-38 + 1sem postparto Parto: 600 mg R. nacido: ninguno	AZT: 18% Placebo: 28%	38%
HIVNET 012	Lancet 1999; 354:795	Grupo 1: Nevirapina Parto: NVP 200 mg R. nacido: NVP 2 mg/kg dentro de 72 hs Grupo 2: AZT Parto: AZT 600 mg luego 300 mg c/3 hs hasta el parto R. nacido: AZT 4 mg/kg/d por 7 días	NVP: 13.1% AZT: 21.5%	

Principios generales de la profilaxis de la transmisión vertical en la embarazada

- La embarazada infectada con VIH tiene que ser controlada y tratada por un equipo multidisciplinario compuesto por clínico/infectólogo y obstetra capacitado en el manejo de tales enfermos.
- Todas las embarazadas con serología positiva para VIH deberán recibir antiretrovirales para reducir la transmisión vertical.
- En base a los criterios clínicos, de laboratorio y del infectólogo tratante se decidirá si se realiza tratamiento combinado o profilaxis con ZDV. La presencia de síntomas clínicos, el nivel de CD4 y de carga viral son los elementos determinantes para orientar el plan.
- Las conductas son individualizadas, según variables circunstanciales que luego se analizarán.
- Siempre que sea posible la ZDV debe formar parte de los esquemas a administrar.
- La quimioprofilaxis antiretroviral debe iniciarse a partir de la semana 14 de gestación y continuar durante el trabajo de parto hasta haber ligado el cordón.
- Antes de iniciar el tratamiento la embarazada debe ser valorada con: hemograma, funcional y enzimograma hepático, los que se repetirán periódicamente.
- También se realizará estudio de poblaciones linfocitarias y carga viral para controlar la eficacia del plan seleccionado y administrar la quimioprofilaxis de infecciones oportunistas cuando ello sea necesario.
- Regímenes conteniendo ZDV + lamivudina asociadas a nelfinavir, son los mejores tolerados, lo que asegura una mejor adherencia al tratamiento.
- Debe evitarse la asociación de stavudina + didanosina por el riesgo de acidosis láctica.
- También debe evitarse el efavirenz por su comprobado efecto teratogénico y carcinógeno en animales.
- A pesar de que la nevirapina tiene buen pasaje transplacentario, no debe usarse en monoterapia, pues puede alcanzar una sola dosis para que surjan resistencias al fármaco y a los demás componentes de la misma familia.
- Si por la existencia de vómitos se suspenden los antiretrovirales, todos ellos serán suspendidos al mismo tiempo y luego reiniciados en la misma forma.

- El tratamiento con 3 drogas está indicado en paciente que lo necesitan por su estado clínico-inmunológico y se recomienda en casi todas las demás embarazadas.
- Para la embarazada virgen de tratamiento, que no tiene indicación de antiretrovirales y su carga viral es < 1000 copias/mL algunas autoridades aceptan quimioprofilaxis con ZDV en monoterapia.
- La cesárea electiva reduce el riesgo de transmisión perinatal y debe ser ofrecida a las 38 semanas de gestación cuando la carga viral es > 1000 c/mL o se presume que ese sea su nivel en el momento del trabajo de parto.
- No hay evidencias que la cesárea aporte beneficios después de comenzado el trabajo de parto, después de la rotura de las membranas o con carga viral < 1000 c/mL en pacientes tratadas.
- La lactancia debe ser suprimida.

Recomendaciones relativas a la resistencia a las drogas antiretrovirales y a los tests de resistencia para mujeres embarazadas con infección VIH-1

- Siempre se debe ofrecer tratamiento altamente eficaz para suprimir la replicación viral.
- Una adherencia óptima al tratamiento es un factor clave para la disminuir o retardar las resistencias.
- Mujeres con historia de resistencia a AZT es conveniente emplear otro antiretroviral, aunque igualmente deben recibir AZT i/v durante el parto y v/o el recién nacido.
- Mujeres recibiendo terapia combinada que se discontinúe temporalmente, se deben suspender todas las drogas al mismo tiempo.
- La resistencia de los virus a las drogas es un fenómeno evolutivo por lo cual debe ser monitorizado a través del tiempo para conocer la prevalencia y evitar la transmisión de cepas resistentes.
- Se recomienda realizar test de resistencia de VIH-1 en: infección aguda, falla virológica, supresión viral subóptima luego de iniciada la terapia, presunción de exposición a virus resistente basada en su prevalencia en la comunidad o fuente identificada.

Esquemas terapéuticos según situación clínica

Las pacientes embarazadas VIH positivas deben ser valoradas:

- Evaluación del estado inmunitario a través del estudio de sus subpoblaciones linfocitarias.
- Determinación de carga viral plasmática para VIH.
- Historia de terapia antiretroviral actual o anterior.
- Edad gestacional.
- Necesidad de tratamiento sintomático.

El inicio del tratamiento se decide en común acuerdo con la paciente, ya que éste es complejo y se deberán valorar riesgos y beneficios del mismo teniendo en cuenta:

- Lo que se sabe y lo que aun se desconoce en relación a los efectos de cada droga en el feto y recién nacido, incluido los resultados a largo plazo.
- Cual es el plan más recomendado para cada paciente
- La conocida eficacia de AZT para reducir la transmisión vertical del VIH-1.
- La necesidad de estricta adherencia al tratamiento prescrito para evitar fracasos y el desarrollo de resistencias a la droga
- La posibilidad de disminuir el riesgo de la transmisión vertical de un 25% a < 2%, cuando al uso de antiretrovirales se asocian otras medidas de prevención

Antiretrovirales recomendados en la embarazada

PREFERIDOS	ALTERNATIVA	COMENTARIOS
INTR: ZDV, 3TC	ddl, d4T, ABC	ZDV + 3TC: mejor estudiados
INNTR: NVP	ninguna	EFV evitado en el 1er trimestre
IP: NFV 1250 mg c/12 horas SQV/r	IDV, LPV/r, APV, FPV, ATV,RTV	NFV Y SQV/r: extensiva experiencia y favorable farmacocinética IDV, LPV, RTV: bajos niveles en el embarazo ATV, APV, FPV: escasos datos

Basado en guías DHHS – mayo 2004

Recomendaciones en el uso de antiretrovirales

ESCENARIO 1

Embarazadas VIH (+) que no están recibiendo terapia antiretroviral

Se iniciará la prevención de la transmisión vertical a partir de la semana 14 de gestación o en un momento posterior si la captación de la embarazada infectada por VIH no fue precoz, manteniéndose la indicación durante toda la gestación:

AZT 600 mg/día v/o fraccionados en 2 o 3 tomas, + 3TC 150 mg v/o cada 12 hs + Nelfinavir 1250 mg v/o cada 12 hs.

- En caso de utilizar Nevirapina controlar por el riesgo de toxicidad hepática.
- No utilizar nunca Nevirapina en las madres con antecedentes de hepatitis C
- Evitar Nevirapina cuando el recuento de CD4 sea mayor de 250 células/mm³

Se realizarán controles paraclínicos con población linfocitaria y carga viral cada tres meses. Si de acuerdo a estos parámetros o por la clínica se requiere la combinación de otros antiretrovirales, se indicarán de acuerdo a las recomendaciones para pacientes no embarazadas, destacando que en el caso de las pacientes embarazadas es aconsejable mantener una carga viral menor a 1000 copias/ml.

Deben recibir AZT i/v durante el parto y luego el recién nacido por 6 semanas.

ESCENARIO 2

Embarazadas VIH (+) recibiendo terapia antiretroviral

Si la mujer o su médico conocen la situación de embarazo luego del primer trimestre y si respuesta a los antiretrovirales ha sido buena, debe continuar con el mismo plan. Si no estaba recibiendo AZT se debe valorar la inclusión del mismo.

Si es captada en el primer trimestre, se debe valorar conjuntamente con la paciente la discontinuidad o no del mismo balanceando riesgos y beneficios, además de la tolerancia de la embarazada, recordando lo frecuente de la hiperemesis en el primer trimestre, que puede interferir en los niveles sanguíneos alcanzados. En caso de decidir discontinuar el tratamiento, la suspensión es de todas las drogas en forma simultánea, para reiniciarlas luego del primer trimestre.

Si está recibiendo efavirenz es necesario sustituirlo en el primer trimestre por un inhibidor de proteasa.

Deben recibir AZT i/v en el parto y luego el recién nacido por v/o.

ESCENARIO 3

Embarazadas en trabajo de parto que no han recibido tratamiento previo

A las pacientes captadas durante el trabajo de parto, que no estaban recibiendo antiretrovirales, se les aconseja asociar al AZT i/v, otro antiretroviral:

- AZT i/v + Nevirapina 2 dosis v/o o
- AZT i/v +Nevirapina 1 dosis v/o + 3TC v/o c/12 horas

En caso de indicar Nevirapina administrar 3TC +AZT v/o durante una semana en el puerperio para evitar la resistencia que puede generar la Nevirapina.

Tratamiento intraparto

Al inicio del trabajo de parto o en caso de realizar operación cesárea, 4 horas previo al procedimiento, administrar AZT 2 mg/Kg/peso en perfusión intravenosa en la primera hora. Se continúa con perfusión de 1 mg/Kg/hora hasta el momento de cortar el cordón.

Si por alguna razón no se dispone de AZT i/v suministrar 300 mg de AZT v/o y si el parto se demora más de 3 horas repetir la dosis.

Si no se tiene disponibilidad de AZT comprimidos de 100 o de 300 mg se puede usar la posología que asocia AZT+3TC la que contiene 300 mg de AZT y 150 mg de 3TC.

Evitar realizar monitoreo electrónico interno. Se evitará también la rotura artificial de membranas ovulares.

Tratamiento post-parto

La paciente debe continuar con el tratamiento recibido durante la gestación y ser derivada a infectólogo para revalorar la indicación.

Se debe suspender la lactancia, el vendaje compresivo de la mamas realizado inmediatamente después del parto evita la lactancia en el 80% de los casos, mantener el vendaje durante 10 días, evitando la manipulación y estimulación de las mamas. Se puede indicar inhibidores de la lactancia como Lisuride 0,2 mg v/o cada 12 hs.

Recomendaciones en el modo de finalización del embarazo

En 1999, Read et al, en un estudio de metanálisis (15 estudios prospectivos), refieren tasas de transmisión perinatal del VIH-1 en mujeres sometidas a cesárea electiva de 8.2% en mujeres sin uso de AZT y del 2% en mujeres que recibieron AZT. Existen dudas si en aquellas mujeres con carga viral < 1000 copias los beneficios en la disminución de la transmisión superen los riesgos anestésicos quirúrgicos de la cesárea y las complicaciones.

Siempre que se indique cesárea se debe informar a la paciente los beneficios y posibles riesgos de la misma.

ESCENARIO A:

Embarazada VIH + > 36 semanas que no está recibiendo tratamiento:

Se debe indicar tratamiento durante la gestación y AZT i/v durante el trabajo de parto o durante las 4hs. previas a la cesárea.

Realizar cesárea de coordinación a las 38 semanas.

ESCENARIO B:

Embarazada VIH+ recibiendo tratamiento y carga viral a las 36 semanas > 1000 copias

Se debe indicar tratamiento con AZT i/v durante el trabajo de parto o durante las 4hs. previas a la cesárea.

Realizar cesárea de coordinación a las 38 semanas.

ESCENARIO C:

Embarazada VIH+ recibiendo tratamiento y carga viral a las 34 - 36 s indetectable

Se debe indicar tratamiento con AZT i/v durante el trabajo de parto o durante las 4hs. previas a la cesárea.

Se debe informar a la paciente sobre los riesgos de la operación cesárea y que los riesgos de transmisión vertical con carga viral indetectable y parto vaginal es muy bajo.

Valorar el nivel sociocultural y medio socioeconómico. De estar de acuerdo la paciente, se puede plantear parto vaginal.

ESCENARIO D:

Embarazada VIH+ que tiene indicado cesárea electiva y se presenta en trabajo de parto o con rotura de membranas ovulares

Se debe indicar tratamiento con AZT i/v previo al nacimiento.

Se debe asistir parto vaginal evitando episiotomía y maniobras invasivas.

Reseña bibliográfica:

1. ACOG Committee opinion. Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 66; 1999: 305-306.
2. CONNOREM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudina treatment: Pediatric Aids Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1173-1180.
3. Centers for Disease Control and Prevention. USPHS task force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing interventions to reduce perinatal hiv-1 transmission in the United States. February 24, 2005: 1-55 aidsinfo.nih.gov
4. Centers for Disease Control and Prevention. Safety and Toxicity of individual antiretroviral agents in pregnancy. February 24, 2005: 1-23. aidsinfo.nih.gov.
5. David R. Burdge. Canadian consensus guidelines for the management of pregnant HIV-positive women and their offspring. *CMAJ*; 168(13): 1683-8, revised on 24, 2003. www.camj.ca/cgi/content/full/168/13/1683
6. D. Heather Watts, MD. Tratamiento materno de la infección por virus de inmunodeficiencia humana durante el embarazo: Clínicas obstétricas y ginecológicas. 2/2001: 171-185.
7. John G. Bartlett, MD. And Joel E. Gallant, M.D., M.P.H. Antiretroviral Therapy. *Medical Management of HIV Infection 2000-2001.* Johns Hopkins University School of Medicine: 39-99.
8. Michael Augembraun y Howard L. Minkoff. Tratamiento antiretroviral de la embarazada. *Clínicas de ginecología y obstetricia temas actuales.* 4/1997. 751-773.
9. Pham Paul, and Barditch-Crovo, P. Pharmacologic considerations in HIV- infected pregnant patients. *A Guide to the clinical care of women with HIV.* ATIS. 2001 edition: 401-471.
10. World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women y preventing HIV infection in infant. Guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings world health organization. July 2004:1-31. www.who.int/hiv/pub/mtct/en/arvdrugsguidelines.pdf

11. Howard, L. Infección por virus de inmunodeficiencia humana durante el embarazo.
In: Clínicas de ginecología y obstetricia temas actuales. Interamericana. México.
Volumen 4. 1997
12. Lindsay, Michael K. Infección por virus de inmunodeficiencia humana en mujeres.
In: Clínicas obstetricas y ginecológicas. Interamericana. Mexico. Volumen 2. 1996.
13. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral
em Gestantes. Ministério da Saúde-CN-DST/AIDS Brasil 2004.
14. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 2004.
www.sante.gouv.fr.