

VIH – SIDA

01/04/2002 **Guías Clínicas 2002; 2 (17)**

Elaborada con opinión de un experto sin revisión posterior por colegas

Conflicto de intereses: No solicitado

Autor: Fransi Galiana, Luis. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médico del SAP de Vigo Centro- SERGAS- Vigo- España

Contenido:

- ¿Cuál es el papel de la Atención primaria en la infección por VIH?
- ¿En qué personas está indicado hacer el test?
- ¿Cuáles son los criterios de SIDA?
- ¿Qué tratamientos preventivos están indicados?
- ¿Cuál es el tratamiento del SIDA?
- Indicaciones del tratamiento antirretroviral (TARV)
- ¿Qué combinaciones se recomiendan sin TARV previo?
- ¿Cómo se realiza el seguimiento del TARV
- TARV en situaciones especiales

¿Cuál es el papel de los profesionales de la Atención Primaria de Salud (APS) en la infección por VIH?

En los últimos años se han creado numerosas consultas de seguimiento de pacientes con infección VIH en los distintos centros hospitalarios de España, que prácticamente han acaparado su tratamiento.

Sin embargo la historia natural de la infección (con un periodo asintomático muy prolongado), la modificación que del curso de la misma ha conseguido la terapia antirretroviral (ha convertido la infección en una enfermedad crónica con una supervivencia alargada en el tiempo), el elevado número de enfermos y la importancia de las medidas preventivas para evitar su difusión, hacen que los profesionales de la APS tengan un papel relevante en su atención.

Desde la APS podemos realizar estas tareas:

- Atender a las personas que soliciten información sobre el tema o ayuda para resolver sus dudas
- Detección y atención de personas con prácticas de riesgo, para poder realizar un diagnóstico precoz e instaurar actividades de educación y promoción de la salud. Aunque no hay estudios definitivos sobre intervenciones dirigidas a modificar hábitos en este problema desde la atención primaria, una información amplia y dada de forma eficaz podría ser una buena medida para influir en este grupo de personas.
- Atención a las personas seronegativas
- Derivación de personas infectadas a Hospital, Unidades de Salud Mental u otros servicios cuando se precise asistencia especializada.
- Atención a personas infectadas o enfermas en coordinación con el centro hospitalario.
- Atención y seguimiento de los pacientes que se nieguen a realizar tratamiento antirretroviral
- Atención y seguimiento de personas en situación terminal que no requieran ingreso hospitalario
- Contribuir a la adherencia al tratamiento antirretroviral de nuestros pacientes.
- Tratamiento de las patologías de los pacientes seropositivos que no requieran ingresos o tratamientos hospitalarios.

¿En qué personas está indicado hacer el test?

Existen tres únicas vías de transmisión demostradas:

1 - Transmisión sexual. Se produce como consecuencia de la exposición a través de una práctica sexual (vaginal, anal u oral) con el semen, la sangre o secreciones vaginales de una persona portadora del VIH (infectada). El riesgo de transmisión de VIH por un episodio de exposición sexual se estima en un 0,1-0,3%. Las relaciones heterosexuales suponen el 22% del total de los casos, siendo el 17 % de los casos en los varones y el 40 % en las mujeres. Las relaciones homo-bisexuales son causa del 15% de los casos descubierto en varones.

2 - Transmisión parenteral. Por exposición a sangre, sus derivados o tejidos transplantados. Esto puede originarse por transfusiones o trasplantes sin control sanitario adecuado o por compartir agujas, jeringuillas u otros utensilios utilizados en el proceso de preparación y administración de la droga, contaminados con sangre de un portador. El riesgo de transmisión de VIH por un episodio de exposición a una aguja por vía intravenosa se estima en un 0,67% y por exposición percutánea, en un 0,4%. Es la más frecuente en España (55 % del total) siendo la causa en el 58% de los varones y 54% mujeres.

3 - Transmisión vertical (perinatal): De madre infectada a su hijo durante el embarazo, el parto, o la lactancia. Supone el 1% de los casos.

También debemos tener en cuenta lo siguiente:

- La prevalencia de la infección en la población general es muy baja (debido a esto el número de falsos positivos es de un 13 – 15 % en la misma a pesar de tener la prueba una alta sensibilidad y especificidad) por lo que en ningún caso tiene sentido su realización como prueba de screening
- No es legal ni ético la realización del test de forma rutinaria para la contratación de un trabajador, ni por supuesto, su despido por la seropositividad. Tampoco está indicada la solicitud rutinaria a las embarazadas, aunque si se les debe ofertar su realización a todas ellas para disminuir el riesgo de transmisión materno-infantil, o incluso para informar de la posibilidad de una interrupción voluntaria del embarazo antes de las 22 semanas de gestación.
- El test del VIH siempre debe realizarse previo consentimiento informado y los profesionales sanitarios debemos garantizar la confidencialidad de los resultados del mismo. La comunicación de los resultados debe realizarla el mismo profesional que se entrevistó con la persona y solicitó el test y debe hacerlo directamente al afectado.

Las indicaciones de realización de la serología del VIH podrían resumirse en:

1 – Personas con prácticas de riesgo: usuarios de drogas por vía parenteral, varones bisexuales u homosexuales, personas con múltiples contactos sexuales y sus parejas, contactos sexuales de infectados por el VIH y personas que comercian con el sexo.

2 – Personas transfundidas entre 1978 y 1985 embarazadas

3 – Personas que soliciten la realización del test

4 – Situaciones clínicas que sean sugestivas de infección por el VIH (candidiasis de repetición, trombopenias crónicas, fiebre de larga duración, adelgazamiento no explicable por otras causas, diarrea de más de un mes de evolución).

5- Personas afectadas de otras enfermedades de transmisión sexual.

¿Cuáles son los criterios de SIDA?

Actualmente se utiliza la clasificación de los CDC de 1993 que básicamente clasifica a los pacientes según los datos clínicos (categoría clínica) y el número de linfocitos CD4 (categoría inmunológica). No se considera todavía la carga viral (dada la antigüedad de la clasificación), a pesar de ser un parámetro importante tanto para el pronóstico, como para el inicio y seguimiento del tratamiento antirretroviral.

Tabla 1.- Clasificación mixta (clínica e inmunológica) de los pacientes en VIH/ SIDA

| CATEGORÍAS CLÍNICAS | | | |
|--------------------------------------|----|----|----|
| CATEGORÍAS INMUNOLÓGICAS | A | B | C |
| 1 - ≥ 500 CD4 ó CD4 ≥ 29 % | A1 | B1 | C1 |
| 2 - 200 – 499 CD4 ó CD4 14 – 28 % | A2 | B2 | C2 |
| 3 - < 200 CD4 ó CD4 < 14 % | A3 | B3 | C3 |

Todas las categorías son excluyentes y el paciente debe clasificarse en la más avanzada posible.

CATEGORÍAS CLÍNICAS

Categoría A: Se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente (LGP)

Categoría B: Se aplica a los pacientes que presentan o han presentado enfermedades relacionadas con VIH (no pertenecientes a la categoría C) o cuyo manejo o tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por VIH. Como ejemplo podemos tener las siguientes patologías:

- Angiomatosis bacilar
- Candidiasis oral (muguet)
- Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento
- Displasia cervical o carcinoma in situ
- Temperatura superior de 38, 5° C o diarrea más de un mes
- Leucoplasia oral vellosa
- Herpes zóster (dos episodios o uno que afecte a más de un dermatoma)
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Listeriosis
- Enfermedad inflamatoria pélvica
- Neuropatía periférica.

Categoría C: - Se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA cuando el paciente tiene una infección por el VIH bien demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que pueda explicarla:

1. Candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofágica.
2. Criptococosis extrapulmonar.
3. Criptosporidiasis o isosporidiasis con diarrea más de un mes.
4. Infección por CMV en el niño de más de un mes de edad (en otra localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos).
5. Retinitis por CMV.
6. Encefalopatía por VIH.

7. Herpes simple que causa una úlcera cutánea de más de un mes de evolución, bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de un mes de edad.
8. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones, ganglios cervicales o hiliares)
9. Sarcoma de Kaposi
10. Linfoma de Burkitt o equivalente.
11. Linfoma inmunoblástico o equivalente.
12. Linfoma cerebral primario o equivalente.
13. Tuberculosis pulmonar, extrapulmonar o diseminada.
14. Infección por *M. avium intracelulare* o *M. Kansasii* diseminada o extrapulmonar.
15. Infección por otras micobacterias extrapulmonar o diseminada.
16. Neumonía por *P. carinii*
17. Neumonía recurrente (más de 2 episodios/año).
18. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
19. Sepsis recurrente por *Salmonella* sp. diferente a *S. typhi*.
20. Toxoplasmosis cerebral.
21. Síndrome caquético (Wasting syndrome).
22. Carcinoma de cérvix invasivo.
23. Coccidiomicosis diseminada (en una localización diferente o además de la pulmonar o los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).

CATEGORÍAS INMUNOLÓGICAS

Categoría 1.- Linfocitos CD4 mayor o igual a 500/mm³ en número absoluto o bien CD4 mayor o igual al 29%.

Categoría 2.- Linfocitos CD4 entre 200 y 499/mm³ o bien entre 14-28%.

Categoría 3.- Linfocitos CD4 menor de 200/mm³ o bien CD4 menor del 14%.

En nuestro medio se considera afectos de SIDA a los pacientes incluidos en las categorías C1, C2 y C3. Las categorías A3 y B3 no han sido aceptadas por la OMS para Europa como SIDA.

¿Qué tratamientos preventivos están indicados?

En los pacientes infectados por el VIH, la indicación de profilaxis frente a las distintas enfermedades infecciosas a los que son propensos la va a marcar fundamentalmente el nivel de linfocitos CD4 que presente el paciente, ya que el nivel de la inmunidad es el que mejor predice el riesgo de desarrollar eventos oportunistas. Las indicaciones de profilaxis se pueden ver en las tablas 2 y 3.

Tabla 2.- Quimioprofilaxis primaria de infecciones en el paciente VIH/ SIDA

| GERMEN PATÓGENO | INDICACIÓN | PRIMERA ELECCIÓN | ALTERNATIVAS |
|--|---|---|--|
| <i>Pneumocystis carinii</i> | CD4 < 200 Candidiasis orofaríngea fiebre inexplicada de >20 días de evolución o enfermedad definitiva de sida que curse con inmunodepresión | Cotrimoxazol | Dapsona sola o con pirimetamina Fansidar Pentamidina en aerosol o iv Atavaquona |
| <i>Toxoplasma gondii</i> | Serología (IgG) + y CD4 < 100 | Cotrimoxazol | Dapsona con pirimetamina Atavaquona |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | PPD + (≥ 5 mm) PPD – y alto riesgo (*) PPD - anérgicos Contacto con personas con TB activa | Isoniazida 300 mg /d durante 9-12 meses Rifampicina + Pirazinamida 2 meses Isoniacida + Rifampicina 3 meses | Rifampicina 600 mg día 9-12 meses. Isoniazida 900 mg dos días semanales 4 meses |
| <i>Mycobacterium avium intracelulare</i> | CD4 < 50 50 sin posibilidad de TARV | Azitromicina o Claritromicina | Rifabutina Azitromicina semanal |
| CMV | Serología + y CD4 < 50 (***) | Ganciclovir oral | |
| Virus varicela – zoster | Pacientes susceptibles al VVZ que han tenido contacto con personas con varicela o zoster | Ig anti-VVZ en las primeras 96 h postcontacto | Aciclovir oral |
| <i>Histoplasma capsulatum</i> | CD4 < 50/ml en regiones endémicas | Itraconazol | |

(*) contacto íntimo con enfermo bacilífero, antecedentes de PPD ≥ 5 mm, y los que han estado mucho tiempo en centros penitenciarios sin recibir profilaxis adecuada.

(**) en las directrices más recientes de la Sociedad Torácica Americana se recomiendan pautas de 9 meses , desaconsejándose las pautas de 6 o 12 meses.

(***) En la actualidad no se recomienda la profilaxis primaria en general. Sólo puede que tenga sentido en pacientes que inicien TARV con menos de 50 CD4 y con serología o PCR de CMV positiva durante un periodo de 3 o 4 meses.

Las quimioprofilaxis más importante junto a la de la tuberculosis es la de la infección por *Pneumocystis carinii* que se realiza con Trimetoprim – Sulfametoxazol (cotrimoxazol) a dosis de 160/800 mg/día (1 comprimido “Forte”) tres días por semana o 80/400 (1 comprimido “normal”)

diaria, que además confiere protección frente al toxoplasma y a infecciones bacterianas. La pentamidina en aerosol mensual, es más cara y sólo protege frente al P. Carinii, por lo que sólo está indicada cuando no pueda utilizarse medicación oral. Esta profilaxis se puede suspender en pacientes con tratamiento antirretroviral al menos durante 6 meses con buen control de la carga viral y recuentos de CD4 de ≥ 200 /ml durante ≥ 3 meses.

Tabla 3.- Quimioprofilaxis secundaria en el paciente VIH/ SIDA

| GERMEN PATÓGENO | INDICACIÓN | PRIMERA ELECCIÓN | ALTERNATIVAS |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Pneumocystis carinii | Tras neumonía por P.Carinii | Cotrimoxazol | Dapsona sola o con pirimetamina Atavaquona Pentamidina (2) en aerosol o iv Fansidar |
| Toxoplasma gondii | Tras encefalitis por toxoplasma | Sulfadiacina más pirimetamina más leucovorin Pirimetamina+ acido folínico + sulfadiacina | Clindamicina más pirimetamina más leucovorin Atavaquona Fansidar |
| Mycobacterium avium intracelulare | Enfermedad diseminada documentada | Claritromicina más etambutol Rifabutina | Azitromicina más etambutol Claritromicina + Rifabutina Rifabutina |
| CMV | Pacientes con retinitis por CMV tras un ciclo de inducción | Ganciclovir IV u oral Foscarnet Implante de ganciclovir | Cidofovir IV Ganciclovir IV Fomivirsen intravítreo |
| Cryptococcus neoformans | Enfermedad documentada | Fluconazol | Anfotericina B Itraconazol |
| Histoplasma capsulatum | Histoplasmosis documentada | Itraconazol | |
| Cándida | Recidivas frecuentes de candidiasis oral o esofágica en pacientes con fracaso al TARV | Fluconazol | Itraconazol Anfotericina B IV |
| Coccidioides immitis | Coccidioidomicosis documentada | Fluconazol | Anfotericina B o Itraconazol |
| Herpes simple | Recidivas frecuentes o graves | Aciclovir Famciclovir Valaciclovir | Foscarnet IV Cidofovir IV |
| Leishmania infantum | Leishmaniasis visceral | Antimonio pentavalente mensual | Pentamidina IV Anfotericina B |
| Isospora belli | Diarrea crónica | Cotrimoxazol | |
| Penicillium marneffeii | Peniciliosis documentada | Itraconazol | |

También podría considerarse en algunos casos la quimioprofilaxis secundaria cuando existan recurrencias frecuentes o severas por Herpes simple (con Aciclovir o famciclovir) o episodios recurrentes o severos de candidiasis orofaríngea, vaginal o esofágica (con fluconazol).

En los pacientes VIH positivos la OMS y la ACIP (Comité asesor para las prácticas inmunizantes de USA) han elaborado una serie de recomendaciones para su vacunación:

Tabla 4.- Inmunoprofilaxis en el paciente VIH positivo

| | OMS | | ACIP | |
|-------------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| | Asintomático | Sintomático | Asintomático | Sintomático |
| BCG | SI | NO | NO | NO |
| DTP | SI | SI | SI | SI |
| POLIO ORAL | SI (*) | SI (*) | NO | NO |
| POLIO PARENTERAL | SI | SI | SI | SI |
| SARAMPION | SI | SI | SI | SI |
| GRIPE | SI | SI | NO | SI |
| NEUMOCOCO | SI | SI | NO | SI |
| Hi B | | | SI | SI |

(*) Se prefiere VP parenteral para no incrementar el riesgo asociado a la polio oral

En España el Programa de actividades preventivas y de promoción de la salud de la semFYC (PAPPS) (noviembre 2001) hace las siguientes consideraciones:

- 1 – Los pacientes inmunodeprimidos suelen tener una respuesta inmunitaria inferior a las vacunas que los sujetos normales, aunque la vacuna puede ser beneficiosa para la prevención de algunas infecciones que en ellos revisten mayor gravedad.
- 2 – Las vacunas con gérmenes inactivos, toxoides y vacunas de polisacáridos no implican ningún riesgo.
- 3 – En el paciente VIH positivo están contraindicadas las vacunas siguientes: BCG, varicela, fiebre tifoidea oral, cólera oral y fiebre amarilla . Se pueden administrar en caso de que estén indicadas las vacunas de l cólera parenteral, fiebre tifoidea parenteral y la rabia.
- 4 – las indicaciones de las principales vacunas se resumen en la tabla siguiente:

Tabla 5.- Vacunaciones en personas infectadas por el VIH

| | |
|-------------------------|------------------|
| Td | RECOMENDADA |
| TRIPLE VIRICA | USAR SI INDICADA |
| POLIO ORAL | CONTRAINDICADA |
| POLIO PARENTERAL | USAR SI INDICADA |
| HEPATITIS B | USAR SI INDICADA |
| GRIPE | RECOMENDADA |
| NEUMOCOCO | RECOMENDADA |
| H. influenzae | USAR SI INDICADA |
| MENINGOCOCO | USAR SI INDICADA |

Nota: algunas vacunas (gripe y hepatitis B) pueden ocasionar un aumento transitorio de la carga viral.

Según las recomendaciones de GESIDA/ Plan Nacional sobre el sida la vacuna de la hepatitis A (2 dosis) estaría indicada en los pacientes con hepatitis crónica por VHC con serología de VHA negativa por el riesgo de desarrollar una hepatitis fulminante por superinfección por VHA. También estaría indicada la vacunación de la hepatitis B (3 dosis) en las personas HBc negativas.

¿Cuál es el tratamiento del SIDA?

El tratamiento de la infección por el VIH comprende diferentes aspectos entre los cuales destaca la dieta, los tratamientos de las distintas patologías infecciosas y tumorales presentes en la misma y el tratamiento antirretroviral.

En la actualidad disponemos de un total de 15 fármacos antirretrovirales (13 en la Unión Europea, ya que la delavirdina y el amprenavir no están autorizados por la Agencia Europea del Medicamento) para el tratamiento de la infección, que pertenecen a cuatro familias:

1 – Análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa (ANITI): Zidovudina (AZT), Didanosina (ddI), Zalcitabina (ddC), Estavudina (d4T), Lamivudina (3tC), Abacavir (ABA)

2 – Análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa (ANTITI) : Tenofovir (PMPA)

3 – No análogos de los nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNITI): Nevirapina, Delavirdina, Efavirenz

4 – Inhibidores de la proteasa (IP): Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir.

Además de estos cuatro grupos, existen otros fármacos que también se utilizan en algunas ocasiones en el tratamiento de la infección como la hidroxiurea, el ácido micofenólico y la interleukina – 2.

A pesar de que son fármacos que no son de manejo al nivel de APS vamos a ver en nuestras consultas a muchos enfermos que los están tomando que acuden por otras patologías que requerirán tratamientos farmacológicos. Muchos de estos fármacos (en especial los inhibidores de la proteasa), tienen numerosas interacciones. Esto hace que sea importante conocer sus características farmacológicas y contraindicaciones.

Tabla 6.- Análogos de los nucleósidos inhibidores de la T.I. (ANITI)

| | | | | | | |
|-------------------------------------|--|---|--|--|---|--|
| Nombre Genérico | Zidovudina AZT | Didanosina ddI | Zalcitabina ddC | Estavudina D4T | Lamivudina 3tC | Abacavir ABA |
| Nombre comercial | Retrovir® Combivir® | Videx® | Hivid® | Zerit® | Epivir® Combivir® | Ziagen® |
| Dosis recomendadas | 300 mg 2D | < 60 kg 300 mg 1D ó 150 mg 2D > 60 kg 400 mg 1D ó 200 mg 2D | 0,75 mg 3D | < 60 kg 30 mg 2D > 60 kg 40 mg | 150 mg 2D | 300 mg 2D |
| Actividad | VIH-1 , 2 | VIH-1, 2 | VIH-1 , 2 | VIH-1 , 2 | VIH-1 , 2 VHB | VIH-1 , 2 VHB |
| Biodisponibilidad oral | 60 % | 30 – 40 % Espaciar 2 horas con algunos fármacos (1) | 85 % Espaciar 2 horas con antiácidos e isoniacida | 85 % | 85 % | 70-100% |
| Restricción dietética | No | Sí | No | No | No | No |
| Efectos adversos | Anemia y/o neutropenia Cefalea Mareo Intol G-I Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática (<1%) | Pancreatitis Neuropatía periférica Nauseas Diarrea Hiperuricemia Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática (<1%) | Neuropatía periférica Estomatitis ↑GOT/GPT Trombopenia Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática (<1%) | Neuropatía periférica Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática (<1%) | Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática (<1%) | Hipersensibilidad (3 %) Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática (<1 %) |
| Asociaciones contraindicadas | D4T Ribavirina | ddC | DdI Disulfiram Doxorrubicina 3TC Metronidazol Pentamidina iv Vincristrina | AZT Doxorrubicina | ddC Cotrimoxazol (a dosis altas; no ajuste de dosis a dosis profilaxis) | |

1 D: una vez al día 2D: dos veces al día 3D: tres veces al día

(1) amprenavir, cimetidina, Ciprofloxacino, dapsona, delavirdina, digoxina, etambutol, fluconazol, indinavir, isoniacida, itraconazol, Ketoconazol, Metronidazol, ofloxacino, propranolol, rifampicina, tetraciclinas.

Tabla 7 - Análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa (ANTITI)

| | |
|-------------------------------------|--|
| Nombre genérico | Tenofovir (PMPA) |
| Nombre comercial | Viread® |
| Dosis recomendada | 300 mg / día |
| Actividad | VIH y VHB |
| Biodisponibilidad oral | 39 % |
| Restricción dietética | Administrar con comida |
| Efectos adversos | Cefalea Astenia Flatulencia Náuseas Vómitos Diarrea |
| Asociaciones contraindicadas | No hay datos |

Tabla 8.- No Análogos de los nucleósidos inhibidores de la T. I.

| | | | |
|-------------------------------------|---|--|--|
| Nombre genérico | Nevirapina | Delavirdina | Efavirenz |
| Nombre comercial | Viramune® | Rescriptor® | Sustiva® |
| Dosis recomendadas | 200 mg 1D x 14 días seguidas de 200 mg 2D ó 400 1D | 400 mg 3D ó 600 2D | 600 mg 1D |
| Actividad | VIH - 1 | VIH - 1 | VIH - 1 |
| Biodisponibilidad oral | > 90 % | > 85 % (retrasar > 1h antiácidos y ddI) | 42 % (↑ con comida de contenido graso) |
| Restricción dietética | No | No | No |
| Efectos adversos | Rash (en algunos casos sdr. Stevens- Johnson) ↑ transaminasas Hepatitis aguda | Rash Cefalea | Rash Síntomas neuropsiquiátricos ↑ transaminasas Teratogenicidad en monos |
| Asociaciones contraindicadas | Anticonceptivos orales Ketoconazol Rifampicina Saquinavir | Antihistamínicos H2 Astemizol Estatinas (excepto pravastatina) Carbamazepina Cisaprida Deriv. Ergotamina Fenitoina Fenobarbital Ketoconazol Midazolam Omeprazol Pimozida Rifabutina Rifampicina Terfenadin Triazolam | Astemizol Cisaprida Claritomicina Delavirdina Deriv. Ergotamina Midazolam Nevirapina Pimozida Saquinavir Terfenadina Triazolam |

Tabla 9.- Inhibidores de la proteasa (IP)

| | | | | | | |
|-------------------------------|---|--|---|--|--|--|
| Nombre genérico | Indinavir | Ritonavir | Saquinavir | Nelfinavir | Amprenavir | Lopinavir ritonavir |
| Nombre comercial | Crixivan® | Norvir® | Invirase®(I) Fortovase®(F) | Viracept® | Agenerase® | Kaletra® |
| Dosis recomendadas | 800 mg 3D | 600 mg 2 D | (I) 600 mg 3D (F) 1200 mg 3D Tomar con comidas grasas | 750 mg 3D ó 1250 mg 2D Tomar con comidas grasas | 1200 mg 3D Evitar comidas con alto contenido graso | 400 mg de lopinavir + 150 mg de ritonavir 2D Tomar con comidas |
| Actividad | VIH- 1 , 2 | VIH- 1 , 2 | VIH- 1 , 2 | VIH- 1 , 2 | VIH- 1 , 2 | VIH – 1 , 2 |
| Biodisponibilidad oral | 30 – 60 % | 80 % | (I) 4 – 8 % (F) 16 – 32 % | 20 – 80 % | 90 % | No determinada |
| Efectos adversos | Nefrolitiasis Intolerancia G-I Hiperbilirrubinemia Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible ↑ sangrado en hemofílicos | Intolerancia G-I Parestesias periorales Hepatitis Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible ↑ sangrado en hemofílicos | IntoleranciaG-I Cefalea ↑Transaminasas Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible ↑ sangrado en hemofílicos | Diarrea Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible ↑ sangrado en hemofílicos | Intolerancia G-I Rash Cefalea Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible ↑ sangrado en hemofílicos | Intolerancia G-I Náuseas Vómitos Diarrea Astenia ↑Transaminasas Hiperglicemia Lipodistrofia Posible ↑ sangrados en hemofílicos |

| | | | | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| Asociaciones contraindicadas | Astemizol | Amiodarona | Astemizol | Astemizol | Anticonceptivos orales | La mayoría se deben a la asociación con ritonavir (ver ritonavir) |
| | Estatinas (excepto pravastatina) | Astemizol | Estatinas (excepto pravastatina) | Estatinas (excepto pravastatina) | Astemizol | |
| | Cisaprida | Bupropion | Carbamacepina | Cisaprida | Cisaprida | |
| | Dervados de ergotamina | Cloracepato | Dexametasona | Dervados de ergotamina | Dervados de ergotamina | |
| | Midazolam | Clozapina | Dervados de ergotamina | Midazolam | Estatinas (excepto pravastatina) | |
| | Pimozida | Dextropopoxifeno | Efavirenz | Pimozida | Midazolam | |
| | Rifampicina | Diacepam | Fenitoina | Rifampicina | Pimozida | |
| | Terfenadina | Derivados de ergotamina | Fenobarbital | Terfenadina | Rifampicina | |
| | Triazolam | Disulfiram | Midazolam | Triazolam | Terfenadina | |
| | | Encainida | Nevirapina | | Triazolam | |
| | | Estatinas (excepto pravastatina) | Pimozida | | | |
| | | Estazolam | Rifabutina | | | |
| | | Extasis | Rifampicina | | | |

* El lopinavir se comercializa asociado a ritonavir (en proporción 4: 1) porque éste último es un inhibidor potente de la isoenzima CYP3A (que interviene en la metabolización hepática del lopinavir) . Las dosis utilizadas de ritonavir son subterapéuticas

Indicaciones del tratamiento antirretroviral (TARV)

El Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA y GESIDA (Grupo de estudio de SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología) ha elaborado un documento conjunto en junio de 2000 de recomendaciones consensuadas sobre el TARV en adultos infectados por el VIH, basándose en los niveles de evidencia existentes hasta la fecha.

En dicho documento se establecen algunas consideraciones generales:

- 1.- Actualmente el TARV con combinaciones de al menos tres fármacos constituye el tratamiento de elección de la infección por VIH ya que contribuye a retrasar la progresión clínica, a disminuir los ingresos hospitalarios y los costes asociados y a aumentar significativamente la supervivencia.
- 2.- La adherencia al TARV juega un papel primordial en el inicio y en la duración de la respuesta antiviral por lo que es imprescindible que se lleven a cabo en todos los centros estrategias para mejorarla, mediante una estrecha colaboración entre todos los profesionales sanitarios implicados.
- 3.- El objetivo del tratamiento en los pacientes que no han recibido TARV debe ser disminuir la carga viral plasmática del RNA del VIH-1 por debajo de los límites de detección de los métodos comerciales actualmente disponibles (<500 o <200 copias/mL), a ser posible medida mediante técnicas ultrasensibles (<20-<50 copias/mL) durante el mayor tiempo posible. En los pacientes pre-tratados este objetivo es difícil de obtener y si no se consigue debería intentarse mantener la carga viral plasmática lo más baja posible.

4.- La toxicidad a medio y largo plazo de los antirretrovirales en general y de los inhibidores de la proteasa en particular son un factor limitante del TARV y obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas que mantengan la potencia antiviral y limiten o eliminen esos efectos secundarios (lipodistrofia, dislipidemia e hiperglucemia).

5 – Como sabemos que con los medicamentos actualmente disponibles no va a ser posible la erradicación del virus y las posibilidades de que el sistema inmune sea capaz de contener al mismo tras la suspensión del tratamiento es una mera hipótesis, la estrategia actual del tratamiento de la infección por VIH ha pasado de ser la inicial de “golpear fuerte lo antes posible” a “golpear fuerte en el momento oportuno”, que puede ser diferente en cada paciente.

En el momento actual las indicaciones del TARV son:

1.- Todos los pacientes sintomáticos.

2.- En pacientes asintomáticos existe una actitud más conservadora para iniciar el TARV (debido al número limitado de opciones terapéuticas por la aparición de resistencias cruzadas, la imposibilidad de que con los TARV actuales se pueda erradicar el VIH o de restaurar la respuesta inmunoespecífica frente al VIH y los problemas de tolerancia, adherencia y toxicidad crónica de estos fármacos).

Tabla 9.- Indicaciones de TARV en pacientes asintomáticos

| LINFOCITOS CD4 | CARGA VIRAL (nº copias / ml) | |
|----------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | < 55.000 (bDNA o RT-PCR / NASBA) | > 55.000 (bDNA o RT-PCR / NASBA) |
| < 200 | Tratar | Tratar |
| >200 y <350 | Recomendar | Recomendar * |
| > 350 | Diferir** | Considerar *** |

* El tratamiento se ofrece en general, aunque existen controversias al respecto.

** Muchos expertos son partidarios de diferir el comienzo del TARV, mientras las cifras de progresión a sida en pacientes no tratados sea < 15 %.

*** Algunos expertos recomiendan iniciar el TARV si el riesgo de progresión a sida a los 3 años en pacientes no tratados es > del 30 %, y otros son partidarios de esperar y hacer recuentos más frecuentes de linfocitos CD4. Las indicaciones de TARV se han realizado basándose en el riesgo de progresión a SIDA según el Estudio Multicéntrico de Cohortes sobre el SIDA (MACS).

Nota : Entre las cifras de copias del RT-PCR y la última versión del bDNA (versión 3.0) no existen diferencias importantes salvo para los valores inferiores a 1500 copias/ ml.

¿Qué combinaciones se recomiendan en un paciente sin TARV previo?

Tabla 10.- Combinaciones recomendadas en un paciente sin TARV previo

| Combinación de antirretrovirales | Pacientes asintomáticos con CD4 > 100 | Pacientes sintomáticos (categoría C) ó con CD4 < 100 |
|----------------------------------|---------------------------------------|--|
| 2 ANITI + 1 o 2 IP | 1ª Elección | 1ª Elección |
| 2 ANITI + 1 NNTI | 1ª Elección | 2ª Elección |
| 3 ANITI | 2ª Elección | 3ª Elección |

¿Cómo se realiza el seguimiento del TARV?

La carga viral (CV), el número de linfocitos CD4 y la evolución clínica son por este orden los parámetros para monitorizar la eficacia del TARV, siendo los tres conjuntamente necesarios para la valoración del tratamiento.

1.- Carga viral (respuesta virológica): debe efectuarse una determinación de CV a las 4 semanas de haber iniciado el TARV para comprobar que existe una respuesta virológica y posteriormente debe solicitarse esta determinación cada 3 meses. Los criterios de respuesta virológica son los siguientes:

- Respuesta virológica completa: CV < 50/20 copias/mL a las 16-24 semanas. Todos estos pacientes tienen una respuesta virológica al mes (disminución > 1 log₁₀ / mL) y a los 3-4 meses tienen una CV indetectable por las técnicas convencionales.
- Respuesta virológica parcial: respuesta inicial con disminución >1 log₁₀ / mL de plasma a las 4 semanas, sin alcanzar una CV < 50copias/mL a las 16-24 semanas.
- Falta de respuesta virológica: a - Disminución inicial <1 log₁₀ / mL de plasma a las 4-8 semanas tras el inicio del TARV o tras cambio a un nuevo TARV; b - incremento de la CV mayor a tres veces o > 0,5 log₁₀ / mL al valor mínimo si no se llegó a alcanzar una CV indetectable (<50 copias/mL); c - en los pacientes con una CV indetectable (<50 copias/mL) que vuelva a ser detectable.

2 –Número de linfocitos CD4+ (respuesta inmunológica): debe efectuarse una determinación de las poblaciones celulares (CD4+/CD8+) cada 3 meses en pacientes asintomáticos. Los criterios de respuesta inmunológica son los siguientes:

- Respuesta inmunológica completa: aumento constante de la cifra absoluta de linfocitos CD4. Este criterio no está bien definido, pero se puede considerar si durante el primer año existe un aumento de como mínimo 50-100 linfocitos CD4.
- Respuesta inmunológica incompleta: cuando no se alcanzan las cifras indicadas en el anterior apartado pero no disminuye la cifra de linfocitos CD4
- Ausencia de respuesta inmunológica: descenso de la cifra de linfocitos CD4 por debajo de la basal o por debajo del pico máximo obtenido mayor del 30%.

3 - Respuesta clínica del paciente: debe efectuarse un control clínico a las 2-4 semanas y posteriormente cada 2-3 meses. Si la adherencia es correcta no hace falta efectuar la CV a las 4 semanas.

Otras consideraciones:

La falta de adherencia al TARV es la primera causa de fracaso terapéutico. Varios estudios han demostrado que para que el TARV sea efectivo es necesaria una adherencia al TARV superior al 95%. Por tanto, es muy importante que los pacientes sean conscientes de su enfermedad, entiendan cual es el objetivo del TARV, participen en la decisión de iniciar el TARV, se sientan capaces de cumplirlo y comprendan la enorme importancia que tiene una toma continuada y correcta de la medicación. En este aspecto el profesional de APS debe jugar su papel.

TARV en situaciones especiales

1 – PRIMOINFECCIÓN AGUDA POR VIH: La indicación actual es controvertida, ya que no hay suficientes datos de ensayos clínicos al respecto . El TARV sólo debe ser considerado en casos de infección aguda demostrada (sintomatología clínica y carga viral positiva). El Consejo Asesor Clínico del Plan nacional sobre el Sida y GESIDA considera que en la actualidad no existen suficientes evidencias para recomendar el TARV en las primoinfecciones, salvo que las manifestaciones clínicas sean graves o el paciente desee tomarlo tras serle explicadas sus ventajas e inconvenientes. En caso de utilizarse se recomienda al menos triple terapia (incluyendo un inhibidor de la proteasa). La duración del tratamiento también es controvertida, ya que se ha comprobado el incremento de la viremia al suspender el tratamiento , y no hay suficientes datos en los ensayos clínicos efectuados , por lo que no puede darse una recomendación clara.

2 – EMBARAZO Y PREVENCIÓN TRANSMISIÓN MATERNO-INFANTIL:

Se plantean dos situaciones:

a – Mujeres embarazadas sin TARV previo: Si tienen indicación de TARV, deben ser tratadas de forma similar a cualquier otro adulto, evitando el mismo en las primeras 14 – 16 semanas de gestación. Se debe utilizar el TARV triple (que incluya AZT con o sin 3tc) evitando el ddC, efavirenz, indinavir e hidroxiurea. Si la mujer no quiere tomar triple terapia, indicar tratamiento con AZT (administración de AZT i.v. durante el parto, seguido de administración oral al niño durante 6 semanas) y como alternativa AZT/ 3TC o nevirapina.

b – Mujeres embarazadas con TARV previo: continuar con el mismo tratamiento salvo si incluya ddC, efavirenz, indinavir o hidroxiurea, que deben ser sustituidos.

Además se recomienda cesárea en todas las mujeres que tengan CV detectable, parto prematuro, rotura prematura de membranas o parto prolongado. Se puede evitar en las que estén con TARV y tengan CV indetectable y con previsión de parto no complicado.

3 – PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN

a – Exposición ocupacional: Diversos estudios prospectivos realizados en personal sanitario han estimado que el riesgo medio de transmisión del VIH tras una exposición percutánea a sangre infectada es del 0,3%, y tras una exposición de membranas mucosas del 0,09%. El comité recomienda la administración precoz de TARV (antes de 6 horas) tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. No existen en la actualidad datos que permitan recomendar una determinada pauta de TARV. Los CDC americanos (ver tabla 11) recomiendan la administración de doble terapia (AZT/3TC, 3TC/d4T o d4t/ddI) en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o de triple terapia (AZT/3TC/indinavir o nelfinavir) en el caso de accidentes riesgo elevado. Dado que es muy importante iniciar el TARV de forma precoz, se recomienda administrar la primera dosis de TARV de forma inmediata y valorar posteriormente con el sanitario expuesto los pros y los contras de este tipo de profilaxis. La duración del tratamiento adecuada se desconoce en el momento actual, aunque se suele utilizar durante 4 semanas.

b- Exposición no ocupacional: El riesgo de transmisión de VIH por un episodio de exposición a una aguja por vía intravenosa se estima en un 0,67%, por exposición percutánea, en un 0,4%, por un episodio de exposición sexual insertivo peneano o receptivo anal, en un 0,1-0,3%, y por un episodio de exposición sexual receptivo vaginal, en un 0,1-0,2%. No se recomienda en general el uso de profilaxis en la exposición accidental no ocupacional dada la ausencia de evidencia de un claro beneficio, pudiendo ser considerado en algún caso individualmente.

Tabla 11.- Recomendaciones de Profilaxis postexposición en accidentes percutáneos (CDC 2001)

| Tipo de exposición | VIH positivo (clase 1) | VIH positivo (clase 2) | Estado de VIH desconocido ^a | Fuente desconocida ^b | VIH negativo |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|--|--------------|
| Leve ^c | Recomendar TARV con 2 fármacos | Recomendar TARV con 3 fármacos | Considerar TARV con 2 fármacos si existen factores de riesgo de VIH | Considerar TARV con 2 fármacos si el entorno de la exposición al VIH es probable | No TARV |
| Severa ^d | Recomendar TARV con 3 fármacos | Recomendar TARV con 3 fármacos | Considerar TARV con 2 fármacos si fuente con factores de riesgo para el VIH | Considerar TARV con 2 fármacos | No TARV |

Clase 1 : infección por VIH asintomática o con carga viral baja (< 1500 copias /ml)

Clase 2 : infección sintomática , sida , seroconversión aguda o alta carga viral

^a Ej : de persona fallecida del que no se dispone de muestra para evaluar carga viral

^b Ej : pinchazo con aguja de contenedor

^c Ej : pinchazo superficial

^d Ej : pinchazo profundo , sangre visible en la aguja o con agujas utilizadas en punciones arteriales o venosas

Tabla 12.- Recomendaciones de Profilaxis postexposición en exposiciones a mucosas o piel no intacta (dermatitis, abrasión o heridas abiertas) (CDC 2001)

| Tipo de exposición | VIH positivo (clase 1) | VIH positivo (clase 2) | Estado de VIH desconocido | Fuente desconocida | VIH negativo |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|--|--------------|
| Escaso volumen ^a | Considerar TARV con 2 fármacos | Recomendar TARV con 2 fármacos | Considerar TARV con 2 fármacos para fuentes con factores de riesgo para el VIH | Considerar TARV con 2 fármacos si el entorno de la exposición al VIH es probable | No TARV |
| Volumen importante ^b | Recomendar TARV con 2 fármacos | Recomendar TARV con 3 fármacos | Considerar TARV con 2 fármacos para fuentes con factores de riesgo para el VIH | Considerar TARV con 2 fármacos si el entorno de la exposición al VIH es probable | No TARV |

^a Ej : unas pocas gotas ^b Ej : salpicaduras de sangre importantes

Bibliografía

1 - HIV/AIDS Treatment Information Service (ATIS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and dolescents (February 4 , 2002). [en línea]. [Consulta 19 de febrero del 2002]. Washington: ATIS. URL disponible en: AIDSinfo - HIV / AIDS Information

2 - Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Documento emitido por el Grupo de Estudio de SIDA de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA Publicación: Madrid : Centro de Publicaciones, Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999

3 - Gatell JM, Clotet B, Podzamcer D, Miró JM, Mallolas J, eds. Guía Practica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 6ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 2000.

4 - Guidelines for the Management of Health-Care Worker Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. [en línea]. [Consulta 24 de Julio del 2000].MMWR 1998; 47 (RR-7): 1-28. URL disponible en: <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/00052722.htm>

5 –. Guía de actuación ante la infección VIH – Guía VIH – SIDA. Pamplona: Gobierno de Navarra, Departamento de Salud;1995.

6 – SemFYC. Recomendaciones SemFYC: Guía de Atención al paciente VIH/GUIA VIH – SIDA en Atención Primaria. Madrid: SemFYC; 1997.

7 – SemFYC. Programas básicos de Salud. Programa del adulto: VIH – SIDA y Tuberculosis. Madrid : SemFYC; 1998.

8 – Pareja Bezares A, Alvarez Pasquín MJ, Batalla Martínez C, Comin Bertran E, Gómez Marco JJ, Nino Martín V et al. Prevención de las enfermedades transmisibles. Aten Primaria 1999; 24 Suppl 1: 99-117.

9 - Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, et al. Antiretroviral Therapy in Adults Updated Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel . JAMA. 2000; 283:381-390.

10 -Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el sida y de GESIDA sobre el tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH del año 2000. [en línea]. [Consulta 24 de Julio del 2000]. URL disponible en: <http://www.msc.es/sida/novedades/home.htm>

11 –Zulaika D, Arrillaga A, Menoyo C, Zubia I. Aspectos actuales de la infección VIH. ¿Hacia dónde va la epidemia de VIH/sida?. JANO 1999; 57 (1321): 38 – 40.

12 – Menoyo C, Arrillaga A, Zubia I, Zulaika D. Aspectos actuales de la infección VIH. ¿Hemos cambiado de hábitos para hacer frente al VIH?. JANO 1999; 57 (1321): 68 – 71.

13 – Zubia I, Arrillaga A, Menoyo C, Zulaika D. Aspectos actuales de la infección VIH. Informando sobre el sida. JANO 1999; 57 (1321): 72 – 75.

14 – Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del Sida en España. Informe Trimestral N° orden: 4, Año 1999. [en línea]. [Consulta 24 de Julio del 2000]. URL disponible en: <http://193.146.50.130/sida/sida.htm>

15 - 1999 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. [en línea]. [Consulta 24 de Julio del 2000]. MMWR 1999; 48(RR10): 1-59. URL disponible en: <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4810a1.htm>

16 - Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000;49(RR-6):1-51.

17 - Berenguer J *, Laguna F* , López-Aldeguer J, Moreno S . *#Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el vih en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad . Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional Sobre el sida. Junio 2000

18 - Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del sida en España. Informe semestral nº 1 año 2001. Balance de la epidemia a 30 de junio de 2001. [en línea] [consulta 26 de febrero de 2002] URL disponible en: <http://193.146.50.130/sida/sida.htm>

19 - Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis June 29, 2001 / Vol. 50 / No. RR-11 Recommendations and Reports. [En línea]. [consulta 26 de febrero de 2002]. URL disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5011a1.htm>

20 -Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States February 4, 2002. [en línea] [consulta 26 de febrero de 2002]URL disponible en: AIDSinfo - HIV / AIDS Information

21 - 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. [en línea] [Consulta el 26 de febrero de 2002] URL disponible en: AIDSinfo - HIV / AIDS Information

22 - Gatell JM , Clotet B , Podzameczer D , Miró JM , Mallolas J . Un hito sin precedentes en la medicina: el tratamiento antirretroviral . JANO 2002 ; 62 (1415) 24 - 56.