GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

Comisión Nacional del SIDA
Area de Atención Integral
Comité Científico Asesor

GUIA CLINICA

PARA LA ATENCION DE LAS PERSONAS ADULTAS QUE VIVEN CON VIH/SIDA

SANTIAGO, OCTUBRE DE 2001

Publicación del Gobierno de Chile
Ministerio de Salud
Subsecretaría de Salud
Comisión Nacional del SIDA
Octubre de 2001

Permitida la reproducción parcial de datos, citando la fuente.
Distribución gratuita, prohibida su venta.

Edición e Impresión: Comunicaciones Mar y Campo Ltda.
Diseño y Diagramación: Lilian Madariaga
Tiraje: 500 ejemplares - Octubre del 2001
Impreso en Santiago de Chile

Comité Científico Asesor para la Atención de Personas que Viven con VIH/SIDA

Dr. Ernesto Behnke G., Subsecretario de Salud
Dra. Anabella Arredondo, Coordinadora Ejecutiva, CONASIDA
Sra. Gloria Berríos, EU, CONASIDA.
Sr. Humberto Hernández, Ps. CONASIDA
Sra. Eugenia Fernández, QF. CONASIDA
Eugenia Ahumada, Mat., Subsecretaría de Salud
Dr. Carlos Beltrán, Hosp. Barros Luco Trudeau
Dr. Juan Ballesteros, Hosp. del Salvador
Dra. Rebeca Northland, Fundación Arriarán
Dr. Marcelo Wolf, Fundación Arriarán
Dra. Erna Ripoll, Hosp. Carlos Van Buren, Valpso.
Dr. Luis Miguel Noriega, Sociedad Chilena de Infectología
Dr. Alejandro Afani, Hosp. Clínico, Universidad de Chile "José Joaquín Aguirre"
Dr. Carlos Pérez, Hosp. Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile

Comité Consultivo de SIDA de la Sociedad Chilena de Infectología

Dr. Carlos Beltrán, Dra. Rebeca Northland, Dr. Marcelo Wolf, Dr. Luis Miguel Noriega, Dr. Alejandro Afani, Dr. Carlos Pérez, Dr. Leandro Biagini; Dr. Pablo Vial; Dr. Juan Ballesteros.

La presente Guía fue consultada con la Coordinadora de Personas que Viven y Trabajan con VIH/SIDA, VIVO POSITIVO

Especiales agradecimientos al Dr. Carlos Beltrán, por su activa participación en la elaboración de esta Guía, como coordinador del Comité Científico Asesor y del Comité Consultivo de Sida de la Sociedad Chilena de Infectología.

INDICE

I	Presentación	7
II.-	Introducción	9-11
III.-	Fundamentos fisiopatológicos de relevancia clínica	13-16
	a) Infección primaria	13
	b) Etapa asintomática	14
	c) Etapa sintomática	14
	d) Bibliografía	15
IV.-	Tratamiento antiretroviral en personas vírgenes a TAR	17-32
	a) ¿Cuándo iniciar?	17
	▪ Consideraciones virológicas	17
	▪ Consideraciones inmunológicas	18
	▪ Consideraciones clínicas	19
	b) ¿Qué iniciar?	20
	▪ Biterapias	20
	▪ Triterapias	20
	c) Monitorización de la TAR y evaluación de la respuesta: Criterios de fracaso.	23
	▪ Adherencia	23
	▪ Toxicidad	24
	▪ Eficacia	25
	• Respuesta virológica	25
	• Respuesta inmunológica	26
	• Respuesta clínica	27
	• Fracaso y cambio de TAR	28
	d) Bibliografía	29
V.-	Terapia antiretroviral en PVVIH con tratamiento previo.	33-39
	a) PVVIH tratados con biterapia antiretroviral	33
	b) Esquemas de 2ª y 3ª línea (rescates) en PVVIH antes tratados con triterapia	33
	c) Tests de resistencia	35
	▪ Genotipificación	36
	▪ Fenotipificación	36
	d) Simplificaciones de terapia (Switch)	37
	e) Bibligrafía	38

VI.- Toxicidad relevante de los antiretrovirales 41-53
a) Principales síndromes 41
- Toxicidad hematológica 42
- Pancreatitis 43
- Hepatotoxicidad 43
- Alteraciones del Sistema Nervioso Central y Periférico 44
- Rash cutáneo y reacción de hipersensibilidad a abacavir 45
- Acidosis láctica 46

b) Lipodistrofia, dislipidemia y resistencia a insulina 46
- Diagnóstico 47
  - Síndrome lipodistrófico 47
  - Dislipidemia 48
  - Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus 48
  - Resistencia a la Insulina 48
- Tratamiento y seguimiento 49
  - Lipodistrofia 49
  - Dislipidemias 49
  - Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus 50
  - Resistencia insulínica 50

c) Bibliografía 51

VII.- Recomendaciones de tratamiento antiretroviral 55-59
a) Tratamiento antiretroviral en la primoinfección 55
b) Tratamiento antiretroviral en PVVIH vírgenes a TAR 55
c) Terapia antiretroviral en PVVIH tratadas previamente 58

VIII.- Anexos 60-72
1) Clasificación de las etapas de la infección por VIH 60
2) Riesgos de progresión en PVVIH sin terapia 61
3) Equivalencia entre los métodos de medición de CV/VIH 62
4) Ficha técnica de los principales antiretrovirales. 63-65
5) Interacciones medicamentosas de los antiretrovirales 66-67
6) Mutaciones de resistencia a los antiretrovirales 68
7) Resumen de recomendaciones de tratamiento 69-70
8) Encuesta epidemiológica de caso de infección por VIH/SIDA 71
Solicitud de ingreso a TAR para PVVIH/SIDA 2001-2002 72

PRESENTACION

Para el Ministerio de Salud y, en particular para mí, Subsecretario de Salud y presidente de la Comisión Nacional del SIDA, significa una gran satisfacción científica presentar este texto, que considero herramienta imprescindible para allanar nuestra tarea de atención de las personas que viven con VIH/SIDA.

Fue en marzo recién pasado, cuando invitamos a un amplio grupo de médicos tratantes a formar parte del Comité Científico Asesor para la Atención de personas que viven con VIH/SIDA, con el objetivo de actualizar el Protocolo Nacional de Tratamiento Antiretroviral. Todos ellos, expertos de la comunidad científica nacional en este tema, se mostraron complacidos de incorporarse en este esfuerzo. Venidos de los Servicios de Salud, de los Hospitales Clínicos de la Universidad Católica y de la Universidad de Chile, y de la Sociedad Chilena de Infectología, dedicaron un intenso trabajo al tema. Fueron muchas horas de reflexión, de intensa discusión y revisión bibliográfica; pero el producto ha sido interesante y prometedor.

La Guía para la Atención Clínica de las Personas Adultas que Viven con VIH/SIDA, que ahora presentamos, contiene elementos centrales, basados en las evidencias científicas internacionales y nacionales, que nos permiten trabajar de manera más eficiente y más cercana con las personas a quienes se deben nuestros esfuerzos, las personas que viven con VIH/SIDA usuarias del Sistema de Salud. También podemos decir que ella nos pone al nivel de las Guías Clínicas de países con un trabajo más desarrollado en la atención del VIH/SIDA.

En nombre del Gobierno, del Ministerio de Salud y de la Comisión Nacional del SIDA, vaya nuestro más sentido reconocimiento a quienes participaron en esta empresa, por su dedicación y colaboración.

Dr. Ernesto Behnke G.
Subsecretario de Salud
Presidente de la Comisión Nacional del SIDA

Octubre, 2001.

II. INTRODUCCION

Este documento ha sido elaborado por el Comité Científico Asesor y el Comité Consultivo de SIDA de la Sociedad Chilena de Infectología a solicitud del Ministerio de Salud como Guía Clínica para el manejo de la infección crónica por VIH en nuestro país y reemplaza las Recomendaciones de Tratamiento Antiretroviral para Adultos de 1999. Se basa en la revisión de la evidencia científica más actualizada nacional y extranjera e incluye más de 100 referencias bibliográficas consistentes en estudios clínicos, análisis de cohortes, meta - análisis, experiencias virológicas, inmunológicas y farmacológicas, como también opiniones de expertos. Al igual que el documento anterior, éste requiere ser validado por los resultados locales obtenidos y revisado y actualizado en forma periódica por la magnitud y velocidad del avance del conocimiento en esta área.

Pese a que han transcurrido 2 años de las anteriores Recomendaciones de Tratamiento Antiretroviral para Adultos de 1999, aún no hay consenso respecto de cuándo y con qué iniciar terapia antiretroviral. Desde entonces la tendencia ha sido hacia una posición más conservadora. Las Recomendaciones nacionales sugerían iniciar tratamiento en pacientes con menos de 350 linfocitos CD4 y en pacientes con recuentos más altos pero con Carga Viral (CV/VIH) alta. Las Guías británicas del año 2000 también sugerían inicio con CD4 350, mientras que las norteamericanas lo aconsejaban en pacientes bajo 500 CD4. Las Guías 2001 en Estados Unidos han bajado a 350 CD4 la recomendación de inicio de terapia mientras que el borrador de las Guías Británicas 2001 lo ha llevado a 200 CD4. Los elementos principales que han originado una postura más conservadora son:

- La evidencia de que la erradicación, y por lo tanto curación, del VIH no se puede lograr con los esquemas actuales en un plazo corto de tiempo, aún cuando se inicie precozmente.
- La demostración de que se logra adecuada reconstitución inmunológica, aunque las terapias se inicien con infección VIH más avanzada.
- El conocimiento creciente de nuevas y severas formas de toxicidad de los medicamentos antivirales.

Pero no sólo se ha modificado la indicación de inicio de tratamiento hacia etapas posteriores de la infección, sino que, además del énfasis en la potencia del esquema de tratamiento, se ha reconocido la importancia de la adherencia como factor de máxima relevancia en el resultado de largo plazo de la terapia antiretroviral.

A más de 36 millones de infectados en el mundo con más de 22 millones de muertos por SIDA en los primeros 20 años, alcanza en la actualidad la pandemia VIH/SIDA, desde la descripción de la enfermedad en 1981. Existen países en el Africa subsahariana con prevalencia de infección por VIH superior al 30% de la población general. En otras regiones como el Caribe y Europa oriental, se está observando un vertiginoso aumento de la prevalencia. En junio 2001, la Organización de Naciones Unidas declaró el SIDA una emergencia de seguridad mundial y se decidió enfrentarlo como una situación prioritaria generando los recursos necesarios para las campañas de prevención y el tratamiento universal de los pacientes que requieren terapia.

En Chile, si bien el problema no reviste una magnitud similar a la de los países africanos, e incluso es menor que en otros países sudamericanos, se han coordinado los esfuerzos para lograr cobertura completa de tratamiento para los pacientes que lo requieren, sin descuidar las acciones de prevención. Por ello, se han elaborado esta Guía. El objetivo es lograr la máxima reducción en la morbilidad y mortalidad asociadas al VIH, de acuerdo al nivel de conocimiento científico actual con el mayor rendimiento costobeneficio. Para continuar enfrentando en el tiempo la epidemia, es fundamental medir el impacto de esta intervención, sobre la base de evidencia científica nacional. Por tal razón, se ha diseñado un seguimiento prospectivo con evaluación periódica de los resultados de las terapias, para lo cual, la participación activa de los equipos de salud es de máxima relevancia.

La implementación de terapias triples en forma generalizada ha demostrado ser una intervención costoefectiva. Es así como un metaanálisis reciente demuestra que la triterapia aumenta la expectativa de vida de 1,38 a 2,67 años, lo que es similar a los resultados obtenidos con la trombolisis en el infarto agudo del miocardio y superior al costo - efectividad de la radioterapia en el cáncer de mama, el tratamiento de la hipercolesterolemia y la diálisis. También compara favorablemente la costo - efectividad de la triterapia con la profilaxis contra MAC, iguala la costo - efectividad de la prevención y sólo es superada por la de la profilaxis de PCP con cotrimoxazol.

El Ministerio de Salud ha desarrollado un programa de cobertura nacional de TAR a implementarse de acuerdo a los criterios de estas Guías Clínicas. Los requisitos para acceso son:

1. Diagnóstico serológico VIH (+), confirmado por el Instituto de Salud Pública, ISP.

2. Notificación a la autoridad epidemiológica local y remitida a la Comisión Nacional del SIDA.

3. Beneficiario del Sistema Público de Salud, (certificado por la credencial de FONASA o tarjeta de gratuidad)

4. Asistencia regular a controles correspondientes.

5. Residencia: Los pacientes antiguos continuarán atendiéndose en el mismo Servicio de Salud que lo han hecho hasta ahora, sin considerar la comuna de residencia. En los pacientes nuevos se sectorizará por comuna de residencia.

III. FUNDAMENTOS FISIOPATOLOGICOS DE RELEVANCIA CLINICA

a) Infección Primaria

En la primoinfección se produce una activa replicación viral que lleva a una viremia elevada. Las células CD4 circulantes son asiento de una intensa replicación, se infectan células del sistema mononuclear-fagocítico (macrófagos) y se siembran los reservorios (santuarios) constituidos principalmente por células de memoria. El organismo reacciona con una intensa respuesta inmune específica consistente en la expansión de líneas efectoras CD8 (CTL: linfocitos T citotóxicos) y la producción de anticuerpos neutralizantes (seroconversión).

El equilibrio entre la replicación viral y la respuesta inmune da origen al "set point" (nivel de carga viral con el que permanece el individuo durante su fase asintomática). El "set point" depende tanto de factores virales: deleción de nef, viraje a cepas inductoras de sincisio, como de factores del paciente: potencia de la respuesta inmune, polimorfismo de correceptores CCR5, ciertos tipos de HLA como B27+, B57+, B35-, etc.

El tratamiento antiretroviral (TAR) intenso durante la infección primaria se ha intentado con miras a reducir la siembra de los reservorios, e impulsar un "set point" más bajo, situaciones ambas que deberían retrasar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, aunque algunos estudios sugieren beneficio, en general los resultados de esta modalidad de tratamiento han sido contradictorios y no avalan este tipo de intervención. Aún después de tres años de tratamiento continuo de la infección primaria, se observa rebote de la CV/VIH a niveles altos al suspender. Tampoco se ha logrado modificar el "set point" asociando fármacos y vacunas estimuladoras de la CTL. Están en marcha estudios con TAR intermitente e interrupciones (STI: interrupciones programadas de tratamiento).

En general, la evidencia actual no permite recomendar TAR en forma generalizada en la infección primaria, si bien es recomendable estudiar nuevas modalidades de intervención durante la primoinfección en el contexto de protocolos de investigación. Se propone el diseño de un protocolo abierto nacional para evaluación de los resultados del tratamiento controlado de la infección aguda.

b) Etapa Asintomática

Durante la fase asintomática se mantiene una intensa replicación viral: 1010 a 1012 nuevas copias VIH por día. Estas se originan en un 93 a 99% en linfocitos CD4 circulantes infectados; en un 1 a 7% en macrófagos (replicación más lenta); y en forma mínima en los reservorios (replicación muy lenta). Estos porcentajes representan la contribución de cada población celular a la Carga Viral medible durante la etapa de portador. Estos viriones son destruidos por la respuesta inmune celular y humoral, de la misma manera que hay una permanente destrucción de linfocitos CD4, infectados y no infectados, por la respuesta CTL y por apoptosis. Sin embargo, la repoblación y expansión clonales permiten mantener los recuentos de CD4 y lograr, por años, un equilibrio entre una elevada producción de virus y un elevado "turnover" de CD4. Esta activación inmune mantenida se demuestra por mediciones de citoquinas y de antígenos de membrana CD38+, CD28- en linfocitos. Todos estos indicadores descienden sustancialmente con la TAR que permite el paso de una fase de activación mantenida a una de proliferación - expansión.

c) Etapa Sintomática

El inicio de la etapa clínica de la infección por VIH frecuentemente es precedido por una transformación del virus de M trópico (afín por receptores CCR5) a T trópico (afín por receptores CXCR4), y se produce una intensificación en los indicadores de activación de los linfocitos CD8 y en los niveles de citoquinas, lo que precede al aumento de la CV/VIH produciéndose posteriormente el descenso progresivo de los linfocitos CD4. La reducción de los recuentos CD4 obedece a múltiples factores y no sólo a su infección por virus replicativo o latente, puesto que menos del 1% de los CD4 circulantes y sólo el 5% de los CD4 de los ganglios está infectado: ciertos antígenos virales se pueden detectar en la membrana de linfocitos CD4 aunque no estén infectados ("innocent bystander") llevando a su destrucción al igual que los infectados, por CTL CD8, pero además se activan mecanismos de apoptosis y disminuye la reposición de CD4 desde los órganos linfáticos por agotamiento clonal.

d) Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41: 1 - 9.

2. Ho D, Neumann A, Perelson A, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-infection. Nature 1995; 373: 123 - 6

3. Wei X, Ghosh S, Taylor M, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 1995; 373: 117 - 22

4. Mellors J, Rinaldo C, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996; 272: 1167 - 70

5. Mellors J, Muñoz A, Giorgi J, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV - 1 infection. Ann Intern Med 1997; 126: 946 - 54

6. Comisión Nacional del SIDA, Ministerio de Salud, Chile. Recomendaciones de tratamiento antiretroviral para adultos. 1999

7. Beltrán C, Wolff M, Noriega L. Taller: Realidad nacional de VIH-SIDA en Chile. XVII Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar 2000.

8. Pozniac A, Gazzard B, Churchill D, et al. British HIV association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. //A:\New British HIV Association (BHIVA) Guidelines for the Treatment of HIV.htm.Enero 2000:1-45

9. Carpenter C, Cooper D, Fischl M, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the international AIDS society-USA panel.JAMA2000;283:381-90

10. US Health & Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents.
http://hiv.medscape.com/govmt/DHHS/guidelines/HIV/HIV-01.html. Enero 2001: 1 - 73

11. Pozniac A, Gazzard B, Babiker A, et al. Draft: British HIV association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. 2001

12. Lederberger B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Lancet 1999; 353: 863 - 68.

13. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human inmunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 338: 853 - 60.

14. Egger M, Hirschel B, Francioli P, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. BMJ 1997; 315: 1194 - 99.

15. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality acrosss Europe in patients infected with HIV-1. Lancet 1998; 352: 1725 - 30.

16. Kenneth A, Freedberg M, Losina E, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. N Engl J Med 2001; 344: 824 - 31

17. Mc Michael A, Rowland - Jones S. Cellular immune responses to HIV. Nature 2001; 410: 980 - 7

18. Markowitz M. Primary HIV infection. Lecture at The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001.

19. Ho D. Learning basic science from clinical trials. Lecture at The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001.

20. Smith D, Zaunders J, Kauffman G, et al. Greater suppression of CD8 activation with 4 vs 3 drugs in early stages of primary HIV infection (PHI) despite similar plasma virological decay rates. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001. Abstract 61

21. Bentwich Z, Zalinkovich S, Leng Q, et al. Immune activation is the mayor cause for CD4 decline during HIV infection: better correlation of immune activation markers than HIV viral loadto CD4 levels. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001. Abstract 19

22. Blanco J, Barretina J, Clotet B, et al. HIV - infected cells kill uninfected CD4 cells by a mechanism involving gp 41 - dependent deep cell - to - cell contacts in the absence of fusion. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001. Abstract LB - 04

IV. TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL EN PERSONAS VIRGENES A TAR

a) ¿Cuándo iniciar?

La medición de CD4 y CV/VIH son los elementos de uso clínico que permiten predecir el riesgo de progresión a SIDA y muerte en pacientes asintomáticos no tratados (Anexo 2), y constituyen la base habitual de decisión sobre inicio de terapia.

Sin embargo, el inicio de TAR no debe basarse en una medición aislada de CD4 y/o CV/VIH por la variabilidad de los resultados y la influencia de patologías intercurrentes, vacunas, etc. En ausencia de manifestaciones clínicas de inmunodeficiencia (asintomáticos), la decisión de inicio de terapia debe ser el resultado de una concordancia inmunológica y virológica y, en lo posible, de 2 mediciones concordantes.

El riesgo de progresión y muerte es elevado en pacientes con recuentos CD4 bajos, especialmente por debajo de 200 células/mm3. El inicio de TAR tiene alto beneficio clínico, porque disminuye significativamente el riesgo de progresión y muerte en pacientes con recuentos linfocitarios bajos y TAR exitosa. El inicio de TAR debe estar fundamentado en la existencia de condiciones asociadas a riesgo alto de progresión y muerte. El tratamiento antiretroviral debe estar orientado a reducir el riesgo de progesión y muerte.

Consideraciones virológicas:

La existencia de CV/VIH mayores de 55.000 copias/ml., por PCR o NASBA, se asocia a riesgos mayores de progresión y muerte en pacientes que no reciben TAR. Sin embargo la CV/VIH basal no se correlaciona con fracaso de terapia ni con mortalidad en pacientes que inician TAR.

Sin embargo el tiempo requerido hasta la indetectabilidad puede ser más largo en pacientes que inician TAR con CV/VIH elevados. Por otra parte, hay estudios que sugieren que, a similares CD4 iniciales, la recuperación inmunológica puede ser mayor en pacientes con CV/VIH iniciales en niveles intermedios o altos, que en pacientes con CV/VIH basal baja. La CV/VIH al inicio, ayuda más a la decisión de qué tipo de TAR usar, más que cuándo iniciar el tratamiento.

Recomendación: No decidir iniciar TAR en base a CV/VIH como único indicador.

Consideraciones inmunológicas:

En pacientes asintomáticos, el mejor indicador actual para iniciar TAR lo constituye el recuento de CD4. En pacientes con CD4 >350 céls/mm3 hay poca evidencia que avale iniciar TAR y los riesgos de toxicidad superan los posibles beneficios. Hasta el año 2000 era universalmente aceptado que los pacientes con menos de 350 CD4 debían iniciar TAR, por cuanto los estudios mostraban mayor incidencia de fracaso virológico; menor reconstitución inmune; y mayor mortalidad cuando la terapia se iniciaba después de un nadir menor de 200 CD4 y, especialmente, si se iniciaba con un nadir menor de 50 CD4. Esta sigue siendo la recomendación en las Guías norteamericanas 2001. Nuevas series y estudios clínicos confirman no sólo que los pacientes que inician TAR con CD4 menores de 200 tienen beneficio clínico (ausencia de progresión y muerte) e inmunológico (reconstitución y aumento de CD4), sino que éste podría ser similar al obtenido por pacientes que inician con CD4 > 200 células/mm3. La adherencia y también la tolerancia, parecen ser los principales factores determinantes del éxito de la TAR en pacientes que la inician con recuentos CD4 inferiores a 200. Estos factores pueden explicar los mejores resultados reportados por la cohorte canadiense respecto de la norteamericana, lo que ha motivado que en Canadá se proponga como criterio de inicio 200 CD4. En suma, hay evidencia consistente que indica que no aumenta la mortalidad si se difiere TAR hasta recuentos de CD4 de 200 en pacientes asintomáticos, y que el daño inmunológico es reversible. La recuperación de las respuestas CTL se produce para distintos antígenos de agentes oportunistas lo que permite suspender profilaxis y, si bien esto no ocurre significativamente para antígenos VIH cuando el inicio de TAR es tardío, la importancia clínica de este hecho en pacientes que tomarán tratamiento específico de por vida es incierta.

Recomendación: Iniciar TAR en todos los pacientes asintomáticos con CD4 iguales o menores de 200 (A3), independiente de la CV/VIH. En pacientes con CD4 entre 200 y 350 se recomienda monitorizar frecuentemente CD4 y CV/VIH, e iniciar TAR sin esperar CD4 <200 si se observa disminución rápida (>20 CD4/mes), junto a CV/VIH > 100.000, siempre y cuando el paciente desee iniciar TAR y se proyecte buena adherencia.

Consideraciones clínicas:

Los pacientes con buena respuesta inmunológica a la TAR presentan menor mortalidad, eventos oportunistas y requerimientos de hospitalización, independiente de su CV/VIH y CD4 de inicio. Es destacable que este beneficio también se observa en pacientes que no logran supresión virológica completa ni recuperación inmune satisfactoria, lo que es un argumento más para no iniciar TAR en forma precoz. Los pacientes que presentan evidencias clínicas de deterioro inmunológico (pacientes sintomáticos: en etapa C y la mayoría de los pacientes en etapa B) deben iniciar TAR a la brevedad, pero no en forma urgente. Hay ciertas condiciones clínicas que deben ser analizadas detenidamente y conjuntamente con la evolución de los CD4 y la CV/VIH, antes de decidir, como único elemento, el inicio de TAR. Por ejemplo: leucoplaquia vellosa, tuberculosis pulmonar, zoster, etc. En pacientes cuya única indicación de TAR es alguna de estas patologías y presentan CD4 altos, la terapia puede diferirse.

Recomendación: Todos los pacientes sintomáticos B o C con patologías significativas, independiente de CD4 y/o CV/VIH, deben iniciar TAR si esto se da en un contexto clínico - inmunológico sugerente de riesgo de progresión o muerte. Se considera contexto de riesgo de progresión la presencia o antecedente de cualquier patología indicadora de etapa C, con excepción de TBC pulmonar que puede darse con CD4 altos y tiene importante prevalencia en nuestro país. De las patologías indicadoras de etapa B, se consideran de riesgo por su asociación a progresión: candidiasis oral, diarrea o fiebre prolongadas y baja de peso significativa. En el caso de presencia o antecedente de alguna de las otras patologías marcadoras de etapa B o de TBC pulmonar, se recomienda iniciar TAR según criterio de CD4.

b) ¿Qué iniciar?

Biterapias

La biterapia antiretroviral, que mostró superioridad sobre la monoterapia, y marcó el fin de ésta, tuvo corta vida y fue poco estudiada en los países industrializados por el rápido advenimiento de la terapia triple, más efectiva (HAART). Sin embargo, en Chile se implementó esta forma de tratamiento a fines de 1996 con resultados satisfactorios iniciales pero sin un estudio sistemático nacional de la eficacia a más largo plazo.

Hay una evaluación reciente de largo plazo realizada en nuestro medio que demostró que la utilización de terapias con 2 drogas, si bien produce beneficios iniciales en morbilidad, mortalidad e incidencia de hospitalización, después de 2 años se asocia a tasas de fracaso superiores al 80% (clínica, virológica e inmunológica), requiriendo rápido cambio a terapias más potentes y complejas. La mitad de las PVVIH que no pudieron cambiar la terapia fallecieron. La sobrevida luego de este año adicional de seguimiento de los pacientes que lograron cambiar su terapia y de los que se mantuvieron en la terapia triple original fue excelente (> 95%).

Los datos del MINSAL respecto a sobrevida, que muestran una caída de la mortalidad entre 1997 y 1998 pero un aumento posterior, pueden estar reflejando esta misma observación: respuesta parcial temporal y luego fracaso con deterioro inmunológico y clínico. Esto ha motivado a muchos médicos tratantes, especialmente de la Región Metropolitana, a no iniciar biterapias y recomendar a los pacientes conseguir una 3ª droga para complementar el tratamiento desde fases iniciales y, así, optimizar los resultados.

Recomendación: No iniciar terapias con 2 drogas, independiente de la etapa clínica, inmunológica o virológica.

Triterapias

Pese a que ya existe larga experiencia con el uso de distintos esquemas de TAR triple, en la actualidad no existe un esquema que pueda ser considerado de elección para el inicio de terapia en todos los pacientes vírgenes. Tradicionalmente la discusión sobre el mejor esquema

ha estado centrada en la potencia intrínseca de cada asociación de drogas y, por consiguiente, en la duración de su eficacia virológica. Ambos aspectos están ligados y, en general, a mayor potencia el efecto es más duradero, manteniéndose la supresión viral completa por más de 3 años hasta en un 50% o más de los pacientes tratados. Existiendo múltiples posibles combinaciones de drogas, la mayoría de los esquemas de utilidad comprobada incluyen 2 análogos de nucleósidos (NRTI), y una 3ª droga que puede ser un inhibidor de proteasas (PI): indinavir o nelfinavir; uno de estos PI, como también saquinavir o lopinavir, reforzado ("boosted") con ritonavir; o bien un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (NNRTI): efavirenz o nevirapina. De los medicamentos comercializados en la actualidad, los de mayor potencia y más eficaces en PVVIH con enfermedad avanzada son los PI, solos o reforzados, y efavirenz. Algunos estudios muestran eficacia similar de nevirapina, sin embargo los mejores resultados con esta droga se han obtenido en pacientes que inician TAR con CV/VIH < 100.000. En el caso del tratamiento con 3 NRTI, de los cuales la asociación más popular es la de AZT-3TC-ABC (abacavir) por la simplicidad de su administración (2 tabletas/día), existe experiencia de más corto plazo y en general se observa que la eficacia es mayor en pacientes que inician TAR con CV/VIH bajas.

Sin embargo, en la actualidad el énfasis se ha puesto en la adherencia al tratamiento por su impacto en la eficacia de las terapias como se verá más adelante. Para lograr una óptima adherencia, la planificación de la TAR debe ser individualizada y considerar - aparte de la etapa clínica, virológica e inmunológica -, una serie de aspectos como: calidad de vida (nº de pastillas, horarios y relación con las comidas); tolerancia, en particular gastrointestinal; toxicidad específica de cada fármaco; condiciones médicas basales que pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas (RAM), como por ej. alcoholismo y/o daño hepático versus nevirapina, dislipidemia y/o riesgo cardiovascular versus PI; efecto de algunas drogas sobre infecciones concomitantes como la acción del 3TC contra virus hepatitis B; e interacciones de la TAR con terapias concomitantes como por ejemplo PI y rifampicina. Además deben efectuarse las acciones de refuerzo que se describen más adelante.

Finalmente se debe tener en cuenta el impacto de la TAR inicial en cuanto a las limitaciones a esquemas de 2ª línea o rescate por problemas de resistencia de amplio espectro, como se verá en TAR en pacientes antes tratados. Tampoco debe dejar de considerarse el costo específico de cada esquema.

En la elección de la TAR debe buscarse para cada individuo el mejor equilibrio entre potencia y adherencia con miras a obtener el efecto más intenso y duradero. Es importante considerar que la 1ª TAR siempre logra mejores resultados que los esquemas sucesivos por lo que la adecuada selección de drogas cobra máxima relevancia en los resultados de largo plazo.

Respecto de la base de 2 NRTI del esquema de TAR ("backbone"), hay ciertas combinaciones antagónicas (AZT-d4T) o asociadas a mayor toxicidad (AZT-ddI). 3TC es el NRTI más usado como parte del "backbone" inicial, aunque algunos autores han recomendado no incluirlo por la posibilidad de rápida selección de resistencia de un solo paso (M184V). Sin embargo, este riesgo es menor si se inicia TAR con un esquema potente. Los esquemas más recomendados son basados en las siguientes asociaciones de NRTI: AZT-3TC, d4T-3TC y d4T-ddI. También se han observado buenos resultados con asociaciones que no incluyen análogos de timidina (AZT y d4T) tales como: ddI-3TC y combinaciones de abacavir (ABC) con otros nucleósidos, ABC-3TC, ABC-ddI, ABC-d4T, todas ellos de efecto aditivo, y AZT-ABC, de acción sinérgica. La experiencia con estas combinaciones es menor.

Recomendación: Iniciar en pacientes vírgenes que lo requieran, TAR triple con "backbone" de AZT-3TC, en su presentación como Combivir, por su simplicidad de administración y distribución, eficacia probada, menor costo y acción sinérgica: la aparición de M184V confiere R a 3TC pero revierte la resistencia fenotípica a AZT que confiere la mutación 215, lo que se suma a la menor capacidad replicativa de los viriones M184V+. La excepción la constituyen los pacientes con anemia moderada a severa, neutropenia o que están recibiendo ganciclovir por el alto riesgo de potenciación de la depresión medular. En estos casos se recomienda iniciar d4T-3TC o bien ddI-3TC.

En PVVIH que inician AZT-3TC se debe efectuar hemograma completo cada 30 días los primeros 3 a 4 meses. Si aparece anemia menor de 9 grs. de hemoglobina o neutropenia menor de 1.000 neutrófilos/mm3, se debe cambiar a d4T-3TC o bien ddI-3TC sin interrumpir la continuidad del tratamiento.

Respecto de la 3ª droga, las alternativas más potentes disponibles son: indinavir 800 mgs. c/8 hrs., nelfinavir 750 mgs. C/8 hrs., indinavir/ritonavir 800/100 mgs. c/12 hrs y efavirenz 600 mgs. enfermedad avanzada:

c/24 hrs. en los pacientes con enfermedad avanzada: CD4 <50 céls/mm3 y/o CV/VIH > 100.000 copias/ml. Pese a algunas discrepancias respecto de la incidencia de toxicidad con la asociación indinavir/ritonavir, los resultados son similares o superiores a indinavir solo y la adherencia es mejor por intervalo mayor de administración y menor interferencia con comidas. Se agregan como alternativas de TAR en pacientes menos avanzados, por la simplicidad de su uso, en especial si la adherencia se vislumbra como problema: abacavir 300 mgs. c/12 hrs. (AZT-3TC-ABC como Tricivir 2 tabletas/día en total) o nevirapina 200 mgs. c/12 hrs.

Recomendación: Cada tratante, en base a las condiciones médicas y VIH basales y después de una evaluación detenida de la potencial adherencia, debe solicitar la 3ª droga considerada de elección para ese paciente en particular mediante formulario que se adjuntará. El esquema de TAR será sugerido por el Comité Científico Asesor, en base a los datos enviados y la disponibilidad, manteniéndose un estrecho contacto inicial y en el seguimiento con el equipo de salud tratante.

c) Monitorización de la TAR y evaluación de la respuesta: *criterios de fracaso*

La TAR debe ser monitorizada clínicamente y con parámetros de laboratorio en forma periódica con el objeto de medir ADHERENCIA, TOXICIDAD Y EFICACIA. Los controles clínicos deben ser mensuales los primeros 4 meses al menos.

Adherencia:

La adherencia a la TAR se considera actualmente el principal factor determinante de la eficacia virológica, inmunológica y clínica, habiéndose observado que prácticamente la totalidad de las muertes por progresión de la enfermedad en pacientes con TAR se dan en personas con baja adherencia. La eficacia de la TAR triple va desde más de un 90% de éxito cuando la adherencia es superior al 95%, a un 47% de éxito cuando es de 80 a 90%, y a un 12% con adherencia menor de 70%. La meta mínima debe ser lograr una adherencia de un 90%. Además, la adherencia es uno de los factores más estrechamente asociados a la aparición de resistencia a antiretrovirales.

Desafortunadamente la predicción y evaluación de la adherencia de un paciente en particular no son fáciles y con frecuencia fallan. En esta tarea debe estar comprometido todo el equipo de salud, según las

pautas especialmente diseñadas para tal efecto. Factores que permiten aproximarse a una mejor predicción de baja adherencia son: mala relación médico - paciente, abuso de drogas o alcohol, patología psiquiátrica especialmente depresión, falta de educación, tolerancia a las drogas y acceso poco expedito a la atención. Por otra parte, elementos que influyen favorablemente son: educación específica de la condición clínica de la PVVIH y de los beneficios de la TAR, al paciente, familiares o amigos; la entrega detallada de los resultados de la TAR en términos virológicos e inmunológicos y la importancia de la mantención de los mismos a lo largo del tiempo. De igual modo es importante el diseño de un esquema de TAR que, por su simplicidad, provoque la menor interferencia posible en las actividades cotidianas del paciente. De allí la gran aceptación de los esquemas que incluyen drogas de 2 tomas al día: NRTI, NNRTI y PI "boosted". Probablemente en el corto plazo se cuente con esquemas de 1 toma al día: efavirenz o nevirapina en 1 toma diaria, ddI en cápsulas entéricas y un derivado del 3TC que permite una toma diaria (emtricitabina o FTC).

Pese a las dificultades para la medición, en todas las visitas debe preguntarse y registrarse en la ficha clínica el nivel de adherencia logrado en el último período. Deben considerarse las dificultades que la persona relata y algunas alternativas de solución. Es importante que todo e equipo de salud y las personas que viven con VIH, capacitadas en Consejería para la Adherencia, se involucren en este proceso de evaluación y apoyo.

Toxicidad:

La tolerancia y toxicidad deben ser investigadas en todas las visitas, básicamente destinando el tiempo necesario para escuchar la respuesta del paciente a preguntas simples, más que formulando un cuestionario pormenorizado sobre cada eventual reacción adversa a medicamentos (RAM). Como se verá más adelante, ciertas toxicidades específicas como acidosis láctica, hepatitis, lipodistrofia, etc. deben tenerse siempre presentes frente al relato de ciertos síntomas como por ejemplo fatigabilidad marcada y mialgias en la acidosis láctica, rash y fiebre en la hipersensibilidad a ABC, etc.

Durante los primeros 4 meses se debe efectuar controles mensuales de hemograma (anemia, neutropenia), bioquímica (pruebas hepáticas, glicemia), y cada 2 meses de perfil lipídico (dislipidemia) en pacientes que inician TAR. No se recomienda el control rutinario de ácido láctico pero se ha sugerido controlarlo en casos de embarazo, hepatotoxicidad, lipoatrofia, polineuritis o síntomas clínicos sugerentes de acidosis láctica.

Eficacia:

La eficacia de la TAR debe medirse tanto en términos de respuesta clínica como inmunológica y virológica:

- **Respuesta virológica:** Si bien en la actualidad, la CV/VIH no parece ser el principal predictor de respuesta, sin duda su medición es irremplazable en la monitorización de la respuesta a tratamiento. A las 48 horas de iniciada la TAR comienza un rápido descenso de la CV/VIH que alcanza 2 logaritmos o más en 2 semanas (ejemplo: >100.000 → <1.000). Esta intensa respuesta inicial obedece a la supresión de la replicación en las células CD4 circulantes. Posteriormente, se produce un descenso más lento, consecuencia de la supresión de la replicación en los macrófagos, lo que en definitiva lleva a CV/VIH <50 copias/ml., entre las 16 a 26 semanas, aún cuando la indetectabilidad puede demorar hasta 9 meses en lograrse sin que implique fracaso, especialmente si la CV/VIH de inicio es muy alta.

> **Recomendación:** Medir CV/VIH a los 3 a 4 meses de iniciada la TAR, a los 6 meses y al año y luego cada 6 meses si el paciente está indetectable.

En pacientes con TAR exitosa y CV/VIH indetectable pueden observarse tardíamente aumentos discretos y transitorios de la CV/VIH ("blips"), hasta 500 copias/ml., si bien muchos autores aceptan hasta 1.000 copias/ml. Esto no indica fracaso, e incluso puede asociarse a mejor recuperación inmunológica y aumento de CD4 al existir un ambiente propicio de citoquinas. En estos casos debe repetirse el control de CV/VIH a las 4 a 6 semanas del resultado detectable para confirmar que se trata de un "blip" y no del inicio de un fracaso virológico, en cuyo caso se observa un aumento progresivo de la CV/VIH. Si el paciente no logra CV/VIH <10.000 copias/ml. (para algunos autores el límite es 5.000 copias/ml.) con la TAR o, habiéndolo logrado, se produce un rebote sostenido a valores superiores a estas cifras, se habla de fracaso virológico.

Las mejores respuestas clínicas e inmunológicas se logran en los casos de éxito virológico, pero también se puede observar buena respuesta con supresión viral incompleta. En general, los pacientes con fracaso virológico tienen menor respuesta inmunológica. Sin embargo, existen situaciones "discordantes" que presentan CV/VIH detectable en forma mantenida pese a lo

cual tienen buenos aumentos de CD4 y buen resultado clínico. En algunos de estos casos se han descrito viriones con menos "fitness" (menos sensibles a las drogas pero, por su carga genética de resistencia, con menor capacidad replicativa y de daño al sistema inmune).

Recomendación: en general frente a respuestas virológicas insuficientes, debe evaluarse en primer término falta de adherencia antes que problemas de resistencia. Si la respuesta clínica e inmunológica es satisfactoria, se debe mantener una vigilancia cercana sin cambiar el esquema de TAR.

- **Respuesta inmunológica:** La baja de la CV/VIH se acompaña, en la mayoría de los casos, de un marcado aumento de los CD4 que, en promedio, debe alcanzar no menos de 80 a 100 células en el primer año, siendo el aumento más brusco en las primeras 16 semanas. Esto se ha descrito con mayor intensidad en personas que inician TAR con CD4 muy bajos y CV/VIH muy altas, siempre que tengan buena respuesta. Esta violenta recuperación inmunológica puede acompañarse paradojalmente de la reactivación de enfermedades oportunistas (patologías de la reconstitución inmune). Ocurren principalmente en los primeros 4 meses, en PVVIH con aumentos de CD4 del orden de o superiores a 100 células en ese período. Las más frecuentes son: zoster; progresión a la ceguera por reactivación de uveítis por CMV o aparición de vitreítis; fistulización de ganglios tuberculosos latentes o reactivación de MAC, entre otras. Las patologías de reconstitución coinciden con la recuperación de las respuestas CTL contra esos antígenos específicos y se asocian a buen pronóstico de eficacia de largo plazo de la TAR. En ningún caso pueden considerarse progresión o fracaso.

Recomendación: Efectuar controles de CD4 a los 3 a 4 meses del inicio, a los 6 meses y al año y luego cada 6 meses si la TAR es exitosa.

En PVVIH con fracaso virológico generalmente hay fracaso inmunológico. Así como una proporción de pacientes suben CD4 con CV/VIH detectable, hay un pequeño porcentaje de personas que, pese a estar

indetectables, no suben sus recuentos CD4. Ellos también se denominan "discordantes". En este caso el sistema inmune no logra reconstituirse pese a la supresión viral completa y el cambio de TAR no modifica esta situación. En algunos casos el uso de inmunomoduladores como interleuquina 2, de acceso limitado por su alto costo, ha permitido recuperación inmune.

Recomendación: Mantener TAR en PVVIH con éxito virológico y aumento insuficiente de CD4.

- **Respuesta clínica:**

Se debe monitorizar mediante el registro de nuevos eventos de tipo B y/o aparición de eventos C (progresión), determinando si se trata o no de patologías de reconstitución.

Todos los pacientes con TAR exitosa en términos de CD4, independientemente de CV/VIH detectable o no, experimentan beneficio clínico con estabilización o regresión de patologías oportunistas, incluyendo sarcoma de Kaposi, disminución de las necesidades de hospitalización y de la progresión a SIDA o muerte. Es más, cuando una TAR exitosa comienza a fracasar, el paciente mantiene el beneficio clínico de la terapia hasta por 2 años. Esto ha sido demostrado al comprobar que, si estos pacientes suspenden la TAR "fracasada", aumenta significativamente el riesgo de infecciones oportunistas y problema de "fitness" viral. La TAR ejerce una presión selectiva sobre la población viral. Las cepas resistentes son menos agresivas sobre el sistema inmune que la repoblación con cepas "salvajes", que son las que reaparecen al suspender la TAR.

Recomendación: Las PVVIH que están fracasando pero se mantienen bien clínicamente pueden mantener la TAR "fracasada" mientras no exista una terapia alternativa disponible ni toxicidad significativa de los antiretrovirales.

- **Fracaso y cambio de TAR:** en suma frente a la TAR, el paciente puede presentar:

  - éxito virológico (<1.000 copias/ml.) e inmunológico (>80 células/año)
  → continuar
  - fracaso virológico (>10.000) y éxito inmunológico (>80 células/año)
  → continuar y evaluar adherencia
  - éxito virológico (<1.000 copias/ml.) y fracaso inmunológico (<80 células/año)
  → continuar
  - fracaso virológico (>10.000) e inmunológico (<80 células/año)
  → continuar mientras se evalúa adherencia, se hace genotipificación y se dispone de TAR alternativa

Recomendación: Frente al fracaso de la TAR se debe cambiar el esquema completo, salvo que el estudio de resistencia indique que alguna de las drogas usadas mantiene sensibilidad y no exista la posibilidad de cambiar las 3 drogas. No se recomienda la intensificación ni la suspensión programada o no programada de la TAR.

Recomendación: Cuando el cambio de TAR obedece a toxicidad o tolerancia y la droga causal puede ser identificada, puede cambiarse sólo esa droga si la TAR es exitosa o su eficacia no ha sido aún evaluada (primeros 4 meses).

Recomendación: Todas las nuevas terapias que serán distribuidas en el SNSS deben ser seguidas en forma prospectiva en todos los centros, de acuerdo a los parámetros de estas Guías Clínicas, para permitir una evaluación científica de los resultados a nivel central que permita el diseño adecuado de futuras Guías de Tratamiento.

d) Bibliografía

¿ Cuándo iniciar TAR en PVVIH vírgenes a tratamiento ?

1. Sterling T, Chaisson R, Bartlett J, Moore R. CD4 lymphocyte level is better than HIV-1 plasma viral load in determining when to initiate HAART. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 519

2. Kaplan J, Hanson D, Karon J, et al. Late initiation of antiretroviral therapy (at CD4 lympphocyte count <200 cells/(L) is associated with increased risk of death. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 520

3. Hogg R, Yip B, Wood E, et al. Diminished effectiveness of antiretroviral therapy among patients initiating therapy with CD4+ cell counts below 200/mm3. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 342

4. Opravil M, Lederberger B, Furrer H, et al. Clinical benefit of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 counts > 350/mm3. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract LB6

5. Ahdieh L, Yamashita T, Phair J, et al. When to initiate highly active antiretroviral. Pujol E, Lomas J, Merino D, et al. Efficacy of highly active antirretroviral therapy in routine practice. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001. Abstract 290.

7. Hogg R, Chan K, Wood E, et al. Can access to health care have an impact on survival for persons initiating antiretroviral therapy? An unresolved issue. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001. Abstract 323.

8. Gilmore J, Norris A, Maniglia R, et al. Unusual manifestations of immune restoration disease after initiation of HAART. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001. Abstract 651.

9. Montaner J, Hogg R, Yip B, et al. Further characterizing determinants of disease progression among HIV - 1 infected patients initiating triple drug therapy. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001. Abstract LB - 010

10. Autran B. Immune reconstitution: translating immunologic knowledge into therapy. Lecture at The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001.

11. Arici C, Ripamonti D, Maggiolo F, et al. Immune recovery after HAART and long term clinical benefit in advanced HIV - infection. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001. Abstract 649

12. Pohi M, Rock D, Monastra R, et al. Continous five - year rise in CD4+ lymphocyte counts in response to total antiretroviral therapy in a cohort of advanced HV - infected subjects discontinuig therapy for CMV retinitis. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001. Abstract 652

13. Consultores OPS. Recomendaciones de terapia antiretroviral para América Latina y Caribe. Washington, Julio 2001.

14. IAS - USA Panel. Guidelines for ART. Symposium at The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001.

. ¿QUE INICIAR?

1. Delta Coordinating Committee. Delta: a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996; 348: 283 - 91

2. Hammer S, Katzenstein D, Hughes M, et al. A trial comparing monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. N Engl J Med 1996; 335: 1081 - 90

3. Weidle PJ, Mbidde E, Djomand G, Lackritz EM. Relevance of AIDS treatment with two nucleoside analogues alone. Lancet 1999; 353:1989 - 90.

4. Wolff M, Diomedi A, Olivares R, et al. Prospective follow-up of a cohort of HIV+ patients with and without access to antiretroviral therapy: survival and complications 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections,Chicago 2001.Abstract 489

5. Albrecht M, Hammer S, Liou S, et al. Long-term virological and immune responses in subjects mantained on exclusive nucleoside analog (NRTI)-based therapy in ACTG 364. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 322

6. Murphy R, Santana J, Squires K, et al. START observational study: longitudinal follow-up of virologic and immunologic responses in START I and START II patients. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 322

7. Gulick R, Mellors J, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997; 337: 734 - 9

8. Hammer S, Squires K, Hughes M, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med 1997; 337: 725 - 33

9. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima K, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine - lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. N Engl J Med 1999; 341: 1865 - 73

10. Levy R, Labriola D, Ruiz N. Low two-year risk of virological failure with first regimen HAART. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 325

11. Nuñez M, Rodriguez-Rosado R, Soriano V, Gonzalez-LaHoz JM. The SENC Trial: Spanish efavirenz vs nevirapine comparison trial. Preliminary results of a prospective randomized, controlled, open-label study in HIV+ naïve individuals. ICAAC 40th, Toronto 2000. Abstract 472.

12. Montaner J, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS trial. Italy, Netherlands, Canada and Australia Study. JAMA 1998; 279: 930 - 7.

13. Murphy R, Katlama C, Johnson V, et al. The Atlantic study: A randomized, open-label trial comparing two protease inhibitor (PI)-sparing antiretroviral strategies versus a standart PI-containing regimen, 48 week data. ICAAC 39th, San Francisco 1999. Abstract LB-22.

14. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. CID 2000; 30(Suppl 2): S130 - 4.

15. Guardiola J, Domingo P, Gurgui M, et al. An open-label, randomized, comparative study of stavudine, didanosine, indinavir versus stavudine, didanosine, nevirapine in treatment of HIV-infected patients. ICAAC 40th, Toronto 2000. Abstract 539

16. Podzamczer D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized, open, multicenter trial comparing combivir plus nelfinavir or nevirapine in HIV-infected naïve patients: the Combine study. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 327.

17. Podzamczer D, Ferrer E, Consiglio E, et al. Final 12 - month results from the Combine study. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001. Abstract 7

18. Phillips A, Pradier C, Lazzarin A, et al. Virological and clinical outcome of NNRTI-containing regimens for 1932 patients in EuroSIDA. . 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 324

19. Sabin C, Matthews G, Mandalia S, et al. A comparison of initial treatment regimens in ARV - naïve patients starting HAART. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001. Abstract 241

20. Staszewski S, Keiser P, Gathe J, et al. Comparison of antiviral response with abacavir/combivir to indinavir/combivir in therapy-naïve adults at 48 weeks. . ICAAC 39th, San Francisco 1999. Abstract 505

21. Matheron S, Brun-Vezinet F, Viraben R, et al. An open-label study to compare efficacy and safety of the triple nucleoside analog combination combivir/abacavir versus a protease inhibitor containing regimen in antiretroviral therapy naïve adults. (CNAF 3007). No publicado

22. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/combivir is comparable to indinavir/combivir in HIV - 1 infected antiretroviral therapy naive adults: preliminary results of a 48 - week open label study (CNA 3014). No publicado

23. King M, Bernstein B, Kempf D, et al. Comparison of time to achieve HIV RNA < 400 copies/mL and < 50 copies/mL in a phase III, blinded, randomized clinical trial of ABT-378/r vs NFV in ARV- naïve patients. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 329

. MONITORIZACION Y EVALUACION DE LA RESPUESTA

1. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, et al. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. Lancet 1998; 351: 723-4.

2. Esch L, Hardy H, Wynn H, et al. Intensive adherence interventions improve virologic response to antiretroviral therapy in naïve patients. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 481

3. Bansberg D, Perry S, Charlebois E, et al. Adherence to HAART predicts progression to AIDS. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 483

4. Molina J, Perusat S, Ferchal F, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in treatment-naïve HIV-infected adults: 64 week follow-up of the ANRS 091 trial. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 321

5. Piketty C, Thomas F, Si Mohamed A, et al. Long-term outcome of HIV-infected patients exhibiting discrepant immunologic and virologic responses under HAART. ICAAC 40th, Toronto 2000. Abstract 1910

6. Powderly W, Saag M, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. AIDS 1999; 1873 - 80. (Agouron 511)

7. Chaisson R, Keruly J, Moore R. Immunologic response to HAART by duration of viral suppression and continuity of antiretroviral therapy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 429

8. Sklar P, Ward D, Baker R, et al. Prevalence and clinical correlates of measurable viremia in patients with previous viral suppression below the limits of quantification. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 431

9. Le Moing V, Thiebaut R, Leport C, et al. Association between the level of plasma HIV RNA and long-term increase of CD4 cell counts in a cohort of HIV-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 432

10. Moyle G, Nelson M, Ruiz N, et al. Time to treatment success:24 weeks is not enough in patients starting with high viral loads in DP 006.ICAAC 40th,Toronto 2000.Abstract 547

11. Tenorio A, Smithg K, Sha B, et al. The immunologic and virologic course of HIV-infected patients with a plateau response to antiretroviral therapy. ICAAC 40th, Toronto 2000. Abstract 565

12. D'Ettorre G, Andreotti M, Sarmati L, et al. In vitro T - cell proliferation, IL - 15 production and viral isolation in patients with discrepant virologic and immunologic response to HAART. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001. Abstract 642

V. TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN PVVIH CON TRATAMIENTO PREVIO

a) PVVIH tratados con biterapia antiretroviral

En nuestro medio, un número importante de pacientes, más de 500, ha sido tratado con terapias dobles, principalmente AZT - 3TC, de los cuales la mayoría está fracasando. Debido a que se puede presumir una carga genética de resistencia relativamente restringida al no haber una amplia exposición a antiretrovirales, se puede recomendar cambio empírico de la TAR sin que sea estrictamente necesario efectuar un estudio de resistencia. Estos pacientes constituyen prioridad para la asignación de triterapia.

Recomendación: En pacientes con biterapia en fracaso actual, de acuerdo a los criterios virológicos indicados precedentemente, se recomienda inicio de triterapia con cambio de ambos NRTI (desde AZT - 3TC a d4T - ddI); e inicio de 3ª droga: NNRTI o PI, según las mismas consideraciones de elección de 3ª droga para pacientes vírgenes. Se sugiere mantener la biterapia en los casos minoritarios con éxito virológico.

Se ha descrito recientemente hipersusceptibilidad a efavirenz y nevirapina en un 20% de los casos de VIH resistente a AZT, lo que puede favorecer la elección de NNRTI como 3ª droga en pacientes con fracaso de biterapia.

b) Esquemas de 2ª y 3ª línea (rescates) en PVVIH antes tratados con triterapia

Pese a la potencia de los esquemas de terapia triple, sólo un 60 a 80% de los pacientes vírgenes que la inicia logra estar indetectable al año de tratamiento, en el contexto de rigurosos estudios clínicos prospectivos. En la TAR abierta de la práctica clínica habitual, el éxito al año es más bajo llegando a un 40 a 60% en reportes de otros países

y a un 70% en Chile. Además, se evidencian fracasos tardíos en pacientes que, habiendo estado indetectables al año, presentan reaparición de CV/VIH a los 2 o 3 años. En general, los fracasos virológicos obedecen a falta de adherencia (se describe como factor fundamental en fracasos de PI), o a aparición de resistencia (se describe como factor fundamental en fracasos de NNRTI).

Los resultados de la TAR triple son considerablemente menores en pacientes con TAR previa que inician su segundo esquema de TAR triple, y especialmente en pacientes multitratados que reciben terapias de rescate, que pueden contener 4, 5 o más drogas. A la acumulación de mutaciones de resistencia se agregan, problemas de tolerancia y de reacciones adversas de largo plazo de los antiretrovirales.

Por la probabilidad progresivamente más baja de TAR exitosa a mayor número de esquemas previos utilizados, los criterios de fracaso en pacientes antes tratados son menos estrictos. CV/VIH intermedias son aceptables, especialmente si hay beneficio clínico e inmunológico y no hay toxicidad importante.

En general se recomienda efectuar estudio de genotipificación previo al cambio de TAR. Los tests de resistencia deben ser interpretados por especialistas, y los resultados deben ser analizados en conjunto con el historial de TAR previas, lo que se traduce en el mayor beneficio costo - efectividad. Sin perjuicio del aporte del estudio de resistencia, como norma general se debe cambiar los 2 NRTI: AZT - 3TC→d4T - ddI y viceversa, como también se debe cambiar de PI a NNRTI y viceversa.

Es importante tener en cuenta la resistencia cruzada a drogas antiretrovirales al momento del cambio. Hay mutaciones que, por sí solas, aumentan significativamente la resistencia a una droga (codón 184 a 3TC) o a una familia completa (codón 103 a NNRTI; codón 69 y codón 151 a NRTI) . Para los PI y los análogos de timidina (AZT - d4T) se requieren en general varias mutaciones acumulativas para perder efectividad. En el caso de los PI, generalmente la acumulación de mutaciones lleva a la pérdida de eficacia de la familia completa.

Sin embargo, algunos PI de comercialización relativamente reciente, como lopinavir y amprenavir, tienen una alta barrera genética de resistencia a mutaciones, y mantienen su efectividad aún en casos de resistencia a otros miembros de la familia (Anexo 6).

En el diseño del nuevo esquema de TAR no sólo debe considerarse eficacia y resistencia, sino también la existencia de patologías previas o toxicidad de terapias anteriores.

c) Tests de resistencia

Se ha demostrado, que en pacientes con infección por VIH en terapia antiretroviral, existe asociación entre la presencia de resistencia a drogas, identificada por ensayos de genotipificación o fenotipificación, y el fracaso de la terapia antiretroviral (TAR) en suprimir la replicación del VIH.

La máxima utilidad de los tests de resistencia es en la elección de un nuevo esquema de TAR frente a fracaso virológico o respuesta virológica subóptima de una determinada terapia. Existen estudios prospectivos, como el VIRADAPT y GART, que comparan la respuesta virológica al cambio de TAR cuando fue guiado por test de resistencia previo, y el cambio de TAR efectuado sólo por criterio clínico. Cuando se realiza estudio de resistencia previo, por genotipificación o fenotipificación, la respuesta virológica a la nueva TAR es significativamente superior en el corto plazo. Además, estudios costo - beneficio del test de genotipificación revelan que la realización de este examen, a pesar de su costo intrínseco, permite disminuir -en el largo plazo -los costos de la terapia antiretroviral.

En general no se recomienda el estudio de resistencia previo a la 1ª TAR. No obstante, si la prevalencia local de resistencia primaria es superior al 10%, su utilización podría considerarse. Esta resistencia primaria obedece a la posibilidad de transmisión de cepas VIH resistentes a distintas drogas antiretrovirales. De no ser detectada con estudios de resistencia, se ha demostrado que podría conducir a una respuesta virológica subóptima a la TAR inicial en el tratamiento de la infección aguda o crónica por VIH.

En el embarazo el test de resistencia tiene las mismas indicaciones que en la población general. Es decir, básicamente falla virológica o respuesta subóptima a la TAR con carga viral detectable en la madre, lo que permite individualizar la terapia de la embarazada y diseñar el mejor esquema de profilaxis de la transmisión vertical. También es importante considerar el test de resistencia, si se dispone de muestra de sangre de la fuente de una exposición laboral para adecuar la profilaxis post - exposición del trabajador, siempre que la fuente tenga carga viral detectable.

No se recomienda solicitar test de resistencia en pacientes en TAR con CV/VIH < 1.000, como tampoco en pacientes cuya terapia ha sido suspendida, por cuanto en estos casos se ha demostrado una rápida repoblación con cepas salvajes, sensibles a los distintos antiretrovirales, pero con rápida reaparición de las cepas resistentes frente a la nueva terapia.

Genotipificación

Los estudios de genotipificación detectan mutaciones de resistencia a drogas que están presentes en el genoma viral. Algunos estudios de genotipificación incluyen la secuenciación completa de los genes de la transcriptasa reversa y la proteasa. En tanto, otros estudian la presencia de mutaciones específicas que conocidamente pueden conferir resistencia a drogas. Los estudios de genotipificación se pueden obtener en forma expedita en 3 a 4 días aproximadamente. La interpretación de los resultados requiere el análisis de un rango de mutaciones que confiere resistencia específica a drogas antiretrovirales, como también la posible resistencia cruzada a otras drogas.

Fenotipificación

Los estudios de fenotipificación determinan la capacidad del virus de proliferar en diferentes concentraciones de drogas antiretrovirales. Este examen es de mayor complejidad y costo y los resultados son más tardíos que los de la genotipificación. El estudio de fenotipificación consiste en la inserción de los genes de la transcriptasa reversa y la proteasa, que provienen del RNA viral del plasma del paciente, en un clon VIH de laboratorio, ya sea por clonación o recombinación "in vitro". La replicación del virus recombinante a diferentes concentraciones de drogas es determinada por la expresión de 1 gen y comparada con la replicación de una cepa VIH de referencia.

Tanto los estudios de genotipificación como de fenotipificación deben ser interpretados y analizados por médicos expertos.

Se recomienda solicitud de test de resistencia:
1) Falla virológica durante la terapia antiretroviral triple
2) Supresión subóptima de la carga viral después de 6 meses de terapia triple
3) Embarazo con falla virológica o respuesta subóptima

No se recomienda solicitud de test de resistencia:
1) Con terapia discontinuada
2) Pacientes en terapia con CV/VIH menor de 1.000 copias/ml.
3) En nuestro medio, no se recomienda test de resistencia previo al inicio de la 1ª terapia

d) Simplificaciones de terapia ("switch")

Diferentes investigadores han ensayado simplificaciones de terapia con los siguientes objetivos: reducir las complicaciones metabólicas de largo plazo de los PI; disminuir la interferencia con las actividades cotidianas por el consumo de drogas 3 veces al día; e independizar la terapia de asociaciones estrictas con regímenes alimentarios. Personas con CV/VIH indetectable después de 12 meses o más de tratamiento con 2 NRTI y un PI, fueron randomizados a continuar con el esquema en uso o cambiar a un esquema conteniendo los mismos NRTI acompañados, esta vez, de un NNRTI o de un tercer NRTI. Los resultados a 1 año del "switch" indican que los pacientes "simplificados" tienen resultados inmunológicos y virológicos similares, o aún mejores en el caso de "switch" a efavirenz, que los pacientes que continúan con PI. Hay que destacar que en casi todos los estudios, el grupo de PVVIH en que se efectuó "switch", relató una mejoría significativa en la calidad de vida y se observó una mayor adherencia y mejoría significativa de los parámetros metabólicos, en particular el perfil lipídico. Los resultados a más largo plazo de los PVVIH "simplificados" a abacavir o nevirapina, así como la evolución a largo plazo de los parámetros metabólicos, aún no han sido evaluados.

Tanto los resultados iniciales como la posibilidad de preservar intacta la sensibilidad a PI en caso de fracaso, permiten considerar eventuales simplificaciones de terapia en PVVIH con éxito virológico sostenido en esquemas conteniendo PI, en especial si estos están causando reacciones adversas significativas.

e) Bibliografía

Esquemas de 2ª y 3ª línea

1. Consultores OPS. Recomendaciones de terapia antiretroviral para América Latina y Caribe. Washington, Julio 2001.

2. Briones C, Soriano V, Barreiro P, et al. Can early failure with nevirapine-based regimens be rescued replacing NVP by EFV? ICAAC 40th, Toronto 2000. Abstract 478

3. Haubrich R, Whitcomb J, Keiser P, et al. NNRTI hypersusceptibility (HS) is common and improves short-term virological response. ICAAC 40th, Toronto 2000. Abstract 481

4. Huang W, Parkin N, Lie Y, et al. A novel HIV-1 RT mutation (M230L) confers NNRTI resistance and dose-dependent stimulation of replication. ICAAC 40th, Toronto 2000. Abstract 480

Resistencia y genotipificación

5. O'Brien W. Resistance against reverse transcriptase inhibitors. CID 2000; 30 (Suppl 2): S185 - 92.

6. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistante genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomized controlled trial. Lancet 1999; 353: 2195 - 99.

7. Weinstein M, Goldie S, Losina E, et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness.Ann Intern Med 2001; 134: 440-50.

8. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Utility of HIV genotyping and clinical expert advice. The Havana trial. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 434.

9. Baxter JD, Mayers DL, Weritworth DN et al. A randomised study of antiretroviral management based on plasma genotypic resistance testing in patients failing therapy CPRA 046 Study Team for the Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. AIDS. 2000; 14: F83-F93.

10. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretrovirral therapy in adults: updated recomendations of the International AIDS Society USA Panel. JAMA. 2000; 283: 381-390.

11. Euroguidelines Group for HIV Resistance. Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management:recommendations for the European setting. AIDS 2001; 15: 309-320.

12. Gazzard B, Pozniak A, Pecters M, et al. Long term impact of drug resistance testing on HIV virologic response. Antiretroviral Therapy 2001; 6: 514.

13. Hirsh MS, Brun- Vézinet F., D`Aquila RT., et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection. JAMA 2000; 283: 2417-2426.

Simplificaciones de terapia

14. Montaner J. A novel use of abacavir to simplify therapy and reduce toxicity in PI-experienced patientes successfully treated with HAART: 48-week results. ICAAC 40th, Toronto 2000. Abstract 477

15. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in patients with HAART-induced long-term suppression of HIV-RNA: final results. ICAAC 40th, Toronto 2000. Abstract 476

16. Katlama C, Clumeck N, Fenscke S, et al. Use of trizivir to simplify therapy in HAART-experienced patients with long-term suppression of HIV-RNA: Trizal study-24 week results. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 316

17. Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz in patients with undetectable viral loads. A prospective, randomized, multicenter, open-label study. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 20

18. Negredo E, Cruz L, Ruiz A, et al. Impact of switching from protease inhibitor to nevirapine or efavirenz in patients with viral suppression. ICAAC 40th, Toronto 2000. Abstract 473

19. Raffi F, Esnault J, Reliquet V, et al. The maintavir study, substitution of a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for a protease inhibitor in patients with undetectable plasma HIV-RNA: 18 months follow-up. ICAAC 40th, Toronto 2000. Abstract 474

VI. TOXICIDAD RELEVANTE DE LOS ANTIRETROVIRALES

a) Principales síndromes

Todos los antiretrovirales pueden presentar efectos adversos y toxicidad significativa que se puede presentar al inicio del TAR o aparecer a largo plazo. Es fundamental aprender a sospecharlos clínicamente, monitorizarlos y educar a las PVVIH en su detección, su frecuente transitoriedad y carácter en general leve a moderado pero ocasionalmente severo. El manejo adecuado de las reacciones adversas, mejora la calidad de vida y la adherencia a la TAR y reduce las necesidades de cambio frecuente de antiretrovirales. Debido a la polifarmacoterapia característica de estos pacientes, se presentan además, interacciones medicamentosas (Anexo 5), cuyo conocimiento está en permanente actualización. También pueden llevar a niveles terapéuticos insuficientes de los antiretrovirales con la consiguiente aparición de resistencia, así como a niveles tóxicos de los mismos o de fármacos concomitantes.

Las reacciones adversas más frecuentes son del tubo digestivo, sin perjuicio que malestar general y cefalea se describen a menudo al inicio de la terapia, en particular con AZT. También es común la intolerancia gástrica, que se acompaña de estado nauseoso y eventualmente vómitos. Esta última puede ser consecuencia de gastritis aguda producida por los antiretrovirales o por la asociación de ellos con otros medicamentos. Es generalmente transitoria. Se presenta al inicio de la terapia. Requiere de refuerzo del médico al paciente y tratamiento sintomático (procinéticos-considerar que cisaprida puede presentar interacciones graves con algunos antiretrovirales-, antieméticos, bloqueadores H2, etc.), para prevenir interrupciones transitorias o definitivas de la terapia. Pese a ello, en algunos casos es de tal magnitud y refractariedad que obliga a suspender el tratamiento. Por su parte, la diarrea es una reacción adversa frecuente con el uso de PI, en especial nelfinavir, ritonavir, saquinavir y lopinavir, y puede ser manejada con antidiarreicos, aunque en algunos casos su severidad limita la opción

terapéutica de los PI. También puede presentarse con el uso de ddI. A continuación se describen en detalle las reacciones adversas significativas, distintas de las del tubo digestivo, que pueden presentarse con la terapia antiretroviral. (Anexo 4).

Toxicidad hematológica:

Es la principal toxicidad del AZT que, a través de la alteración en la síntesis de ADN en la médula ósea, afecta las series roja y blanca pudiendo ocasionar anemia y neutropenia. Los pacientes en etapa avanzada, con marcado deterioro inmunológico, presentan con más frecuencia toxicidad hematológica frente a AZT, la que puede llegar a alrededor del 40%. ddI también ha sido asociado a cierto grado de toxicidad hematológica, mientras que para los demás antiretrovirales rara vez se describe esta forma de toxicidad.

La anemia en pacientes VIH se ha descrito como un factor pronóstico independiente de mortalidad e interfiere significativamente con la calidad de vida de las personas. La anemia por AZT puede aparecer en forma aguda en las primeras semanas de administración, pero habitualmente se presenta en forma subaguda entre las 6 y 8 semanas de tratamiento aunque ocasionalmente puede aparecer hasta después de 1 año de uso. Se manifiesta por fatigabilidad, somnolencia, disnea de esfuerzo y taquicardia, síntomas que deben ser diferenciados de los de la acidosis láctica. Característicamente se presenta con recuentos bajos de reticulocitos y volumen corpuscular medio (VCM) alto. El diagnóstico diferencial es con deficiencia de folatos o vitamina B12 que también presentan VCM alto; con anemia por infección por parvovirus B19, citomegalovirus o el mismo VIH; así como anemia de enfermedades crónicas, ganciclovir u otras drogas potencialmente mielosupresoras (sulfas, pirimetamina, etc.) y déficit de fierro, que se presentan con VCM normal o baja respectivamente; y también con anemias hemolíticas que se presentan con recuento de reticulocitos alto. El tratamiento de la anemia en personas que reciben AZT incluye uso de factores del complejo B, corrección de otros factores participantes, uso de eritropoyetina, transfusiones (no disminuyen el mayor riesgo de progresión y muerte de las PVVIH con anemia) y, eventualmente modificación de dosis o suspensión de AZT. En general, la anemia secundaria a AZT de menos de 8 grs.% de hemoglobina y que no responde a las medidas anteriores constituye indicación de cambio de AZT a d4T o abacavir.

La neutropenia por AZT con frecuencia es de instalación súbita y puede llegar a la agranulocitosis. En sí es asintomática, de allí la importancia de los controles seriados de hemograma al inicio de la terapia. Pero se puede manifestar como una infección severa secundaria a la neutropenia. Puede presentarse en forma aislada o conjuntamente con anemia. El tratamiento consiste en la utilización de factores estimulantes de colonias o el cambio de AZT a d4T o abacavir, con recuentos menores de 750 neutrófilos/mm3.

- **Pancreatitis:**

Se presenta en aproximadamente un 6% de las personas tratadas con ddI, siendo mortal en el 0,35%. Su incidencia puede llegar al 30% en PVVIH con historia previa de pancreatitis o abuso de alcohol, lo que debe ser considerado al elegir la terapia. Las amilasas deben ser monitorizadas, especialmente si la PVVIH presenta náuseas o vómitos, para evitar interpretar estos síntomas como secundarios a intolerancia gástrica. No obstante, la elevación aislada de amilasas sin síntomas clínicos no debe motivar suspensión del fármaco. En personas sintomáticas y con amilasa o lipasa elevadas se debe suspender de inmediato el ddI.

Las PVVIH con hipertrigliceridemia secundaria a uso de PI pueden presentar pancreatitis secundaria a la dislipidemia, la que puede ser fatal, por lo que la monitorización metabólica y de amilasas debe ser frecuente y eventualmente llevar a la suspensión del PI.

- **Hepatotoxicidad:**

La elevación de enzimas hepáticas durante la terapia antiretroviral es extraordinariamente frecuente y ha sido descrita con todas las drogas antiretrovirales, pero generalmente carece de gravedad. Sin embargo, puede ser significativa (alza de transaminasas más de 5 veces el límite máximo normal), aproximadamente en un 6% y hasta en un 15% con nevirapina. Incluso se han descrito casos de hepatitis grave, especialmente con nevirapina y ddI, seguidas de efavirenz. La presencia de enfermedad hepática crónica y abuso de alcohol son factores favorecedores de esta forma de toxicidad, lo que debe considerarse al momento de elegir la TAR en este tipo de PVVIH. La coinfección con virus hepatitis B y/o virus hepatitis C también aumenta la incidencia de hepatotoxicidad y, en el caso de hepatitis B, la reconstitución inmunológica puede exacerbar el daño hepático inmunomediado.

Otra forma de toxicidad hepática es la esteatosis, descrita en el contexto de toxicidad mitocondrial junto con la acidosis láctica, asociada más frecuentemente pero no exclusivamente al uso de d4T, de entre los nucleósidos.

Indinavir se asocia en alrededor del 10% de los casos a hiperbilirrubinemia asintomática, generalmente sin alteración de transaminasas, pero que puede llegar a ictericia clínica evidente.

- **Alteraciones del sistema nervioso central y periférico:**

La neuropatía periférica se presenta clínicamente en el 30% de las PVVIH en algún momento de la evolución. Se encuentra alguna alteración histológica de nervios periféricos en prácticamente la totalidad de las personas. Puede ser causada directamente por el VIH, por los antiretrovirales y otros medicamentos usados, o por una mezcla de ambos factores. Se manifiesta principalmente como una polineuropatía sensitiva simétrica de predominio distal caracterizada por hipoestesia, disestesias y disminución de reflejos. También puede ser dolorosa y presentar compromiso motor. La neuropatía del VIH y la de los antiretrovirales son indistinguibles, si bien en este último caso se describe mayor incidencia de dolor, inicio más abrupto y progresión más rápida.

Los fármacos más asociados a aparición de neuropatía periférica son ddI y d4T con incidencia de hasta el 20%. La toxicidad sobre nervio periférico es dosis dependiente, de allí la importancia de efectuar los ajustes de dosis recomendados para estos fármacos en personas con menos de 60 Kgs. de peso. El riesgo es aún mayor en casos con enfermedad VIH avanzada, polineuropatía previa, alcoholismo, desnutrición o diabetes y uso concomitante de fármacos como hidroxiurea, isoniazida, etc. Ello debe tenerse en cuenta al momento de elegir la TAR en este tipo de PVVIH. El manejo sintomático de la polineuropatía es importante para mejorar la calidad de vida. Consiste en analgésicos, antidepresivos tricíclicos y/o anticonvulsivantes del tipo de la carbamazepina o la gabapentina, además del aporte de vitamina B6 y la corrección de factores nutricionales o del uso de alcohol. Pese a ello, las manifestaciones clínicas pueden ser severas e incluso invalidantes, lo que obliga a la suspensión de los NRTI y cambio a esquemas con AZT, 3TC o abacavir.

Más allá del insomnio que se reporta con frecuencia al inicio de la terapia con AZT, la introducción de efavirenz en la práctica clínica ha permitido reconocer una variada gama de efectos de los antiretrovirales sobre el SNC. Hasta el 50% de las PVVIH que inician efavirenz presentan durante el primer mes vértigo, insomnio - somnolencia, ansiedad - irritabilidad, alteraciones en la capacidad de concentración y sueños anormales (vívidos y coloridos). En algunas personas se ha descrito alteraciones de la afectividad con trastornos depresivos o bipolares, conductas inapropiadas e incluso intento suicida, especialmente en personas con historia psiquiátrica previa o abuso de sustancias. Las alteraciones del SNC son generalmente transitorias y dosis dependiente, pudiéndose manejar mediante incremento progresivo de la dosis.

Rash cutáneo y reacción de hipersensibilidad a abacavir:

Las erupciones cutáneas y la alergia a drogas (por ejemplo sulfas) son 100 veces más frecuentes en PVVIH que en la población general. Para los antiretrovirales, el rash cutáneo se describe principalmente con NNRTI: nevirapina (hasta 37% con necesidad de suspensión de la droga en el 7%), efavirenz: (18% de rash relacionado a la droga con necesidad de suspender la droga en el 2%). El rash característicamente es maculopapular difuso y se presenta dentro de las primeras 4 semanas de inicio de la terapia, regresando sin necesidad de suspender la droga. Sin embargo en menos del 1% de los casos puede comprometer mucosas y adoptar formas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens - Johnson. En el manejo de estas reacciones se pueden utilizar antihistamínicos y, eventualmente, corticoesteroides. El inicio de nevirapina en dosis de una tableta diaria por las primeras 2 semanas se recomienda precisamente porque disminuye la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas.

El síndrome de hipersensibilidad a abacavir se presenta entre el 1,7 y el 2,9% de los pacientes y no es dosis relacionado. Se presenta entre unos pocos días y hasta 4 semanas de iniciada la terapia. Se caracteriza por ser una reacción sistémica con fiebre alta, síntomas digestivos y respiratorios en distintas combinaciones de ellos. Generalmente pero no siempre, están acompañados de rash cutáneo generalizado que cede rápidamente después de la suspensión del fármaco. La hipersensibilidad a abacavir obliga a la suspensión de la droga y a la prohibición de su uso futuro en la PVVIH que la experimentó, por cuanto la continuación y especialmente la reintroducción se asocian a agravación de los síntomas y a aparición de hipotensión, falla respiratoria e incluso muerte.

■ **Acidosis láctica:**

El ácido láctico con frecuencia se encuentra discretamente elevado en forma asintomática en las PVVIH con terapia antiretroviral con NRTI y no se recomienda su monitorización rutinaria. Ocasionalmente se produce acidosis grave, falla multiorgánica con especial participación hepática y esteatosis e incluso muerte, en los casos más graves y con diagnóstico tardío. Los síntomas iniciales de la acidosis láctica son marcada fatigabilidad sin causa explicable, mialgias, baja de peso, dolor abdominal, náuseas y vómitos. En estos casos debe practicarse gases en sangre, y medición de ácido láctico. Niveles de ácido láctico sobre 2 veces el valor normal, especialmente si se acompañan de bicarbonato y pH bajos, deben motivar la suspensión inmediata de la terapia.

La acidosis láctica es consecuencia del bloqueo de la DNA polimerasa γ mitocondrial que producen los análogos de nucleósidos. Se ha descrito con mayor frecuencia con d4T, seguido por ddI y especialmente en la asociación de ambos, si bien también la pueden producir los demás NRTI. En el embarazo se ha reportado una mayor incidencia de acidosis láctica con d4T por lo que su uso no es recomendado y está clasificado en la categoría C.

b) Lipodistrofia, dislipidemia y resistencia a la insulina

Pese a su enorme impacto en la morbilidad y mortalidad por VIH, el uso de terapia antiretroviral de alto grado de actividad (HAART), se ha asociado a la aparición de efectos secundarios que amenazan contrarrestar su éxito sobre la calidad de vida de las personas, e incluso a la mortalidad. Entre estos destaca el así llamado Síndrome lipodistrófico, descrito por primera vez en 1997, que consiste en la pérdida de grasa subcutánea periférica (cara, extremidades y glúteos) y/o la acumulación de grasa central (visceral, mamaria y dorso-cervical). La frecuencia de este síndrome en PVVIH recibiendo HAART es variable, pero fluctúa entre el 8% y 84 % y se asocia con la duración y el tipo de tratamiento antiretroviral. Con alta frecuencia, el síndrome lipodistrófico se acompaña de alteraciones del metabolismo lipídico y glucídico, observándose hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y menos frecuentemente intolerancia a la glucosa o Diabetes mellitus. La dislipidemia en niveles asociados con aumento de riesgo cardiovascular se encuentra en el 39% a 74 % de los pacientes. La resistencia a insulina es muy frecuente alcanzando niveles de hasta un 84 % de las personas en tratamiento antiretroviral.

Se desconoce con exactitud el mecanismo que conduce a la lipodistrofia y a las alteraciones metabólicas. Pero, se ha podido determinar alteración en la síntesis del DNA mitocondrial (mediado por la DNA polimerasa γ), que origina una disminución de componentes de la cadena respiratoria que finalmente afecta la fosforilación oxidativa y por ende la función mitocondrial. Este mecanismo se ha asociado con el uso de los inhibidores de transcriptasa reversa nucleosídicos, especialmente d4T, y se relaciona preferentemente con pérdida de grasa periférica e hipertrigliceridemia. En el caso de los inhibidores de proteasa, se ha demostrado interferencia de estos con la proteína tipo 1 que une ácido retinoico (CRABP-1) y la proteína relacionada al receptor de baja densidad (LRP). La inhibición de CRABP-1 produce una reducción en la diferenciación y aumento de la muerte celular de los adipocitos periféricos, lo que conduce a una alteración de los depósitos de grasa (lipodistrofia periférica) y un incremento de la liberación de lípidos a la circulación (hiperlipidemia). La inhibición de LRP lleva a una alteración en la captación de quilomicrones en el hígado, y al clearance de triglicéridos lo que también produce hiperlipidemia. El uso de inhibidores de proteasa se asocia con mayor frecuencia a lipoacumulación y dislipidemia. Factores genéticos, raciales y diferencias por sexo predispondrían al desarrollo de todas estas alteraciones. El síndrome lipodistrófico y alteraciones metabólicas han sido descritos en pacientes chilenos, destacando la alta frecuencia observada de resistencia a la insulina.

- **Diagnóstico:**

  - **Síndrome lipodistrófico:** El diagnóstico se basa en el autoreporte por el paciente, el examen físico y, si está disponible, en la determinación de grasa subcutánea por absorciometría por rayos X, energía dual de cuerpo completo (DEXA scan) y de grasa subcutánea abdominal y visceral por Tomografía computada de abdomen efectuando un corte único a nivel de L4. La interpretación de estos estudios radiológicos se efectúa con software especialmente diseñado para este objeto. En nuestro país, no se dispone de él para exámenes rutinarios.

    Lipoatrofia:
    Cara: Pérdida de grasa subcutánea en mejillas, periorbitaria y en región temporal lo que determina prominencia de estructuras óseas faciales. **Extremidades superiores, inferiores y nalgas:** Pérdida

de grasa subcutánea con adelgazamiento de dichos segmentos corporales.

Lipoacumulación:
Abdominal: Acumulación de grasa subcutánea y visceral intrabdominal, con aumento del diámetro abdominal, que se puede objetivar con los cambios en el índice cintura/cadera. Se asocia a mayor riesgo, un índice cintura/cadera > 0.95 para hombres y > 0.85 para mujeres.
Mamas: En mujeres ocurre un aumento de volumen mamario a expensas de la grasa subcutánea.
Dorso - cervical: Acumulación de grasa subcutánea en la región dorso-cervical ("Dorso de búfalo").

Estas alteraciones se pueden presentar en forma aislada o combinadas. Existen tablas con puntuación para cada una de las alteraciones cuya sumatoria entrega un puntaje total que se relaciona con la severidad de la alteración. Estas tablas no se utilizan en la práctica clínica rutinaria. La lipoatrofia pura se asocia con pérdida de peso, a pesar de que las personas habitualmente tienen una buena respuesta virológica e inmunológica al tratamiento antiretroviral. En las mujeres es más frecuente la lipoacumulación central.

- **Dislipidemia:** Aumento de los niveles de colesterol total sobre los 200 mg/dl y/o triglicéridos sobre 200 mg/dl y/o sobre los valores previos al inicio de la terapia antiretroviral. El aumento de colesterol ocurre a expensas de LDL o VLDL (en este último caso se acompaña de hipertrigliceridemia importante).

- **Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus:** La misma definición que para personas sin infección por VIH.

- **Resistencia a la insulina:** Existen diferentes métodos mediante los cuales se relaciona la glicemia con los niveles de insulina. El más utilizado es el modelo homeostático HOMA ("Homeostasis model assessment") de Matthews y cols. Existe resistencia insulínica cuando el valor HOMA obtenido mediante la fórmula: (insulina x glucosa) / 22.5 excede los 2,6.

- **Tratamiento y seguimiento:**

  - **Lipodistrofia:** Luego del inicio del tratamiento antiretroviral se recomienda consultar dirigidamente al paciente y describir en el examen físico todos los cambios en la distribución de la grasa corporal que ocurran durante la evolución. No existe tratamiento médico para la lipodistrofia. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la suspensión de d4T se asocia con aumento del tejido graso en zonas de lipoatrofia y disminución de los niveles de triglicéridos. Respecto a inhibidores de proteasa (IP), existen varios estudios en los cuales se ha reemplazado el IP por un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleosídico, en los cuales se ha observado una disminución del índice cintura/cadera y de los niveles de lípidos. También se han utilizado inyecciones de tejido adiposo del propio paciente en zonas de lipoatrofia, pero no existe evidencia a largo plazo suficiente.

  - **Dislipidemias:** Se recomienda obtener niveles de lípidos antes del inicio de la terapia antiretroviral, para detectar dislipidemias pre-existentes y poder comparar estos niveles con los que obtengan posteriormente. Es recomendable controlar niveles de lípidos cada 2 meses al inicio de la TAR.

    Hipercolesterolemia: Debe recomendarse dieta pobre en colesterol y también ejercicio. En la mayoría de los casos es necesario utilizar una droga hipolipemiante de la familia de las estatinas, como atorvastatina (10 mg/día) o pravastatina (10 mg/día). No se recomienda utilizar lovastatina ni simvastatina debido a que los niveles plasmáticos, y por ende la potencial toxicidad de éstos, aumentan considerablemente cuando se utilizan en combinación con inhibidores de proteasa ya que estos últimos inhiben el metabolismo hepático de las estatinas a nivel del citocromo P450 3A4. También existe el riesgo potencial de disminución de los niveles plasmáticos de los IP con el consecuente fracaso virológico.

Hipertrigliceridemia: Debe recomendarse dieta pobre en hidratos de carbono y disminuir o suprimir el consumo de alcohol. En la mayoría de los casos debe además ulitizarse un fibrato como gemfibrozilo 600 a 900 mg/día. **Mixtas:** Además de dieta, debe utilizarse atorvastatina o pravastatina.

- **Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus:** Se recomienda obtener niveles de glicemia antes del inicio de la terapia antiretroviral y una vez al mes durante los primeros cuatro meses. En caso de obtener niveles no concluyentes, debe efectuarse test de tolerancia a la glucosa. El tratamiento es con dieta y, en caso que se requiera hipoglicemiantes, debe preferirse aquellos que disminuyen la resistencia insulínica.

- **Resistencia insulínica:** No se ha demostrado la utilidad de tratar la resistencia insulínica aislada, pero es probable que el uso de drogas que disminuyan este fenómeno como las tiazolidinedionas, podría impedir la aparición de alteraciones del metabolismo lipídico y glucídico.

c) Bibliografía

a) Principales síndromes

1. Moore RD, Keruly JC, Chaison RE. Anaemia and survival in HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndrome Hum Retrovirol. 1998; 19: 29-33.

2. Mocroft A, Kirk O , Barton SE, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV infected patients from across Europe. AIDS. 1999; 13: 943-950.

3. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anaemia and fatigue. Semin Oncol. 1998; 91: 301-308.

4. Volberding P. Prevalence of Anaemia; en: HIV Management in the HAART Era: Complications, Challenges, New Directions, Page 3
http://hiv.medscape.com/CMECircle

5. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, et al. Epidemiology of Anaemia human Spectrum of HIV Disease Surveillance Project. Blood. 1998; 91:301-308.

6. Levine A. Anaemia , Neutropenia and Thrombocitopenia: Pathogenesis and Evolving clinical options in HIV infected patients
http://www.medscape.com/Medscape/HIV/ClinicalMgmt/CM.v10/pnt-CM.vv10.html

7. Tapper M. Peripheral Neuropathy. A universal Phenomenon in HIV patients? 8th Conference on Retroviruses and Oportunistic Infections Day 3-February 6, 2001.

8. McArthur J. HIV-related peripheral neuropathies and their treatment.Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Oportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Illinois.Abstract L8
http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/18.htm

9. 1999 Treatment options for HIV-related Sensory Neuropathy. 9th Annual Clinical Care Options for HIV. http://www.hiv.medscape.com

10. Minimising Peripheral Neuropathy in Patients Treated With HAART. http://www.medscape.com/adis/DTP/2000/v15.n01/dpt1501.04/pnt-dpt1501.04.html

11. Mc Arthur J. HIV-Related Peripheral Neuropathies and Their Treatment. John Hopkins

12. Reisler R, Liou S, Servoss J, et al. Incidence of hepatotoxicity and in 21 adult antiretroviral treatment trials. Program and abstract of the 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina.Abstract 43.

13. Sanne I. Severe liver toxicity in patients receiving two nucleoside analogues and a non-nucleoside reverse transcriptasa inhibitor. Abstracts of the Fifth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; October 22-26, 2000; Glasgow, United Kingdom. AIDS 2000;14(supl 4):S12 Abstract PL 9.3. 5th International Congress on Drug Therapy in HIV infection. Day 1-October 22 2000. Recent developments in Treatment-Associated Adverse Events. Ian M. Sanne.
http://www.medscape.com/medscape/cno/2000/ICDT/Story.cfm?story

14. Marzolini C,Greub, Decosterd L, et al. Routine antiretroviral plasma levels of NNRTIs and PIs correlate with viral suppression and adverse events.Program and abstracts of the 8th Conference on retroviruses and Oportunistic Infections; February 4-8, 2001;Chicago Illinois.Abstract 735
http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/735.htm

15. Adverse Effects of Therapy: It's not just lipodystophy. Graeme Moyle,MD,MBBS. 8th Conference on Retroviruses and Oportunistic Infections Day 3 February 6, 2001 Lactic Acidosis Secondary to Nucleoside Analog Antiretroviral Therapy. Samer Khoury, MD, Herbert Cushing, MD; Indiana University Medical Center, Indianapolis http://www.medscape.com/SCP/IIM/2000/v17.n08/m1708.01.khou/pnt-m1708.01.kh...

16. Prognosis and supportive Therapy for Lactic Acidosis? Graeme Moyle, MD MBBS; 06/14/01
http://www.medscape.com/medscape/HIV/AskExperts/2001/06/AIDS-ae130.html

17. Cahn P, Johnson M, Nusrat D, Robinson P, and the 1090 Study team.Hepatic safety with nevirapine(NVP) and two nucleosides in patient with advanced HIV infection, from a placebo(PBO) controlled clinical endpoint trial(1090).Abstracts of the Fifth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; October 22-26, 2000; Glasgow, United Kingdom. AIDS.2000;14(supl 4):S10.Abstract PL8.6
Symptom Management Guidelines. HIV InSite Knowledge Base Chapter Published June 1998
http://www.hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp?page=kb-03-01-06

18. Management of the adverse Effects of Antiretroviral Therapy and Medication Adherence. Blake Max and Renslow Sherer. Clinical Infectious Diseases 2000, 30(Suppl 2):S96-116

19. Pollard R, Peterson D, Hardy D, et al.Stavudine and Didanosine combination therapy in HIV patients:antiviral efficacy and safety in an ongoing pilot randomised double-blinded trial(abstracts293).In:Program and Abstracts of the 11th International Conference on AIDS(Vancouver)1996

20. Carr A, Cooper D. Adverse effects of Antirretroviral therapy. Lancet 2000; 356:1423-30

b) Lipodistrofia, dislipidemia y resistencia a la insulina

21. Massip P, Marchou B, Nonnet E, et al. Lipodystrofia with protease inhibitors in HIV patients. Therapie 1997; 52: 615.

22. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. AIDS 1998; 12; 37F-9F.

23. Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998;12:51F-8F.

24. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 1999; 353: 2093-9.

25. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, et al. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. Lancet 1998; 351: 867-70.

26. Saint-Marc T, Partisani M, Pozot-Martin et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. AIDS 1999; 13: 1659-1667.

27. Pérez C, Gatica A, Acuña G, y cols. Hiperlipemia, lipodistrofia e insulino-resistencia en una cohorte de pacientes VIH (+) tratados con inhibidores de proteasa. Libro resúmenes. XVI Congreso Chileno de Infectología 1999.

28. Pérez C, Klaassen J, Torres C y cols. Resistencia insulínica en pacientes VIH (+) y su relación con dislipidemia y lipodistrofia. Libro resúmenes XVII Congreso Chileno de Infectología 2000.

29. Pérez CM, Klaassen JI, Torres CA, et al. High frequency of lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in HIV-1 infected patiens on HAART. Lack of correlation between presence of lipodystrophy and anthropometrics measures. Aceptado para Congreso IDSA 2001. San Francisco, USA.

30. Martinez E, Mocroft A, García-Viejo MA et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. Lancet 2001; 357: 592-8.

31. John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. Antiviral Therapy. 2001; 6: 9-20.

32. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, et al. Pathogenesis of HIV protease inhibitors-associated syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. Lancet 1998; 351: 1881-3.

33. Martinez E, Conget I, Lozano L, et al. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. AIDS 1999; 13: 805-10.

34. Saint Marc T and Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. AIDS 1999;

35. Brinkman K, Smeitink JAQ, Rominj JA et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999; 354: 1112-5.

VII. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL

a) Tratamiento antiretroviral en la primoinfección

La evidencia actual no permite recomendar TAR en forma generalizada en la infección primaria. Si bien, es recomendable estudiar nuevas modalidades de intervención durante la primoinfección en el contexto de protocolos de investigación. Se propone el diseño de un protocolo abierto nacional para evaluación de los resultados del tratamiento controlado de la infección aguda.

b) Tratamiento antiretroviral en PVVIH vírgenes a TAR

¿Cuándo iniciar?

El inicio de TAR no debe basarse en una medición aislada de CD4 y/o CV/VIH por la variabilidad de los resultados y la influencia de patologías intercurrentes, vacunas, etc. En ausencia de manifestaciones clínicas de inmunodeficiencia (asintomáticos), la decisión de inicio de terapia debe ser el resultado de una concordancia inmunológica y virológica y, en lo posible, con 2 mediciones. No se recomienda decidir iniciar TAR en base a CV/VIH como único indicador.

Se recomienda iniciar TAR en todos las PVVIH asintomáticas con CD4 iguales o menores de 200 (A3), independiente de la CV/VIH. En PVVIH con CD4 entre 200 y 350 se recomienda monitorizar frecuentemente CD4 y CV/VIH, e iniciar TAR sin esperar CD4 <200, si se observa disminución rápida (>20 CD4/mes), conjuntamente con una CV/VIH > 100.000, siempre y cuando la PVVIH desee iniciar TAR y se proyecte buena adherencia.

Se recomienda iniciar TAR en todas las PVVIH sintomáticas B o C con patologías significativas, independiente de CD4 y/o CV/VIH, si esto se da en un contexto clínico-inmunológico sugerente de riesgo de progresión o muerte. Se considera contexto de riesgo las patologías indicadoras de etapa C, con excepción de TBC pulmonar que puede darse con CD4 altos, y dentro de las B: candidiasis oral, diarrea o fiebre prolongadas y baja de peso significativa. En el caso de TBC pulmonar o de patologías B diferentes de las indicadas, se recomienda iniciar TAR según criterio de CD4.

¿Qué iniciar?

Recomendación: Iniciar en PVVIH vírgenes que lo requieran, TAR triple con "backbone" de AZT-3TC, en su presentación como Combivir, por su simplicidad de administración y distribución, eficacia probada y menor costo. La excepción la constituyen las personas con anemia moderada a severa, neutropenia o que están recibiendo ganciclovir por el alto riesgo de potenciación de la depresión medular. En estos casos se recomienda iniciar d4T-3TC o bien ddI-3TC.

Recomendación: Cada tratante, en base a las condiciones médicas y VIH basales y después de una evaluación detenida de la potencial adherencia, debe solicitar la 3ª droga considerada de elección para esa persona en particular, mediante formulario que se adjunta, que puede ser efavirenz, indinavir, preferentemente reforzado con ritonavir, nevirapina o abacavir, como Tricivir. El esquema de TAR será sugerido por el Comité Científico Asesor, en base a los datos enviados y la disponibilidad, manteniéndose un estrecho contacto inicial y en el seguimiento con el equipo de salud tratante.

Monitorización de la TAR y evaluación de la respuesta: criterios de fracaso

La TAR debe ser monitorizada clínicamente y con parámetros de laboratorio en forma periódica con el objeto de medir ADHERENCIA, TOXICIDAD Y EFICACIA. Los controles clínicos deben ser mensuales, por lo menos los primeros 4 meses.

En todas las visitas debe evaluarse la adherencia, dosis omitidas y tolerancia, actividad que requiere de la coordinación de todo el equipo de salud involucrado en la atención de PVVIH. Esta evaluación de la adherencia debe registrarse en la Ficha Clínica.

Durante los primeros 4 meses se debe efectuar controles mensuales de hemograma (anemia, neutropenia), bioquímica (glicemia, pruebas hepáticas); y cada 2 meses de perfil lipídico (dislipidemia) en PVVIH que inician TAR. No se recomienda el control rutinario de ácido láctico salvo en casos de embarazo, hepatotoxicidad, polineuritis, lipoatrofia o síntomas sugerentes de acidosis láctica.

- **Respuesta virológica:** Se recomienda medir CV/VIH a los 3 a 4 meses de iniciada la TAR, a los 6 meses y al año y luego cada 6 meses si la PVVIH está indetectable.

  Frente a las respuestas virológicas insuficientes, debe evaluarse en primer término la adherencia alcanzada y las situaciones que la dificulten antes que los problemas de resistencia. Si la respuesta clínica e inmunológica es satisfactoria, se debe mantener una vigilancia cercana sin cambiar el esquema de TAR.

- **Respuesta inmunológica:** Se recomienda efectuar controles de CD4 a los 3 a 4 meses del inicio, a los 6 meses y al año y luego cada 6 meses si la TAR es exitosa.

  En PVVIH con éxito virológico pero aumento insuficiente de CD4, se recomienda mantener TAR.

- **Respuesta clínica:** se debe monitorizar mediante el registro de nuevos eventos de tipo B y/o aparición de eventos C (progresión), determinando si se trata o no de patologías de reconstitución.

  Las PVVIH que están fracasando pero se mantienen bien clínicamente pueden mantener la TAR "fracasada" mientras no exista una terapia alternativa disponible ni toxicidad significativa de los antiretrovirales.

- **Fracaso y cambio de TAR:** en suma frente a la TAR, la PVVIH puede presentar:

  - éxito virológico (<1.000 copias/ml.) e inmunológico (>80 células/año)

  → continuar

  - fracaso virológico (>10.000) y éxito inmunológico (>80 células/año)

  → continuar, evaluar adherencia y, si ésta es buena, solicitar genotipificación

- éxito virológico (<1.000 copias/ml.) y fracaso inmunológico (<80 células/año)

→ continuar

- fracaso virológico (>10.000) e inmunológico (<80 células/año)

→ continuar mientras se evalúa adherencia, se hace genotipificación y se dispone de TAR alternativa potencialmente más efectiva.

Recomendación: Frente al fracaso de la TAR se debe cambiar el esquema completo. No se recomienda la intensificación ni la suspensión programada o no programada de la TAR.

Recomendación: Cuando el cambio de TAR obedece a toxicidad o tolerancia y la droga causal puede ser identificada, puede cambiarse sólo esa droga si la TAR es exitosa o bien si su eficacia no ha sido aún evaluada (primeros 4 meses).

Recomendación: Todas las nuevas terapias que serán distribuidas en el Sistema Público de Salud deben ser seguidas en forma prospectiva en todos los centros, de acuerdo a los parámetros de estas Guías Clínicas, para permitir una evaluación científica de los resultados a nivel central que permita el diseño adecuado de futuras Guías de Tratamiento.

c) Terapia antiretroviral en PVVIH tratadas previamente

■ PVVIH antes tratadas con biterapia

Se recomienda cambiar a terapia triple, con cambio de ambos NRTI, si hay criterios de fracaso. En los casos en que haya éxito virológico, se puede considerar mantener.

■ Esquemas de 2ª y 3ª línea (rescates) en PVVIH antes tratadas con triterapia

Los criterios de fracaso en segundas y terceras terapias son menos estrictos que en la primera terapia, debido a que las probabilidades

de éxito van disminuyendo. En general son aceptables CV/VIH en rango intermedio, especialmente si hay beneficio inmunológico y clínico y no hay toxicidad importante.

En general se recomienda efectuar estudio de genotipificación previo al cambio de TAR. Los tests de resistencia deben ser interpretados por especialistas y los resultados deben ser analizados en conjunto con el historial de TAR previas, lo que se traduce en el mayor beneficio costo-efectividad. Como norma general, los pacientes deben cambiar los 2 NRTI: AZT-3TC → d4T-ddI y la 3ª droga: PI → NNRTI y viceversa, existiendo además la alternativa de PI como lopinavir o amprenavir que, por su elevada barrera genética de resistencia, son de utilidad tanto en fracaso previo de NNRTI como también de otros PI.

Estudio de resistencia: genotipificación

Se recomienda solicitar test de resistencia frente a:

1) Falla virológica durante la terapia antiretroviral triple
2) Supresión subóptima de la carga viral después de 6 meses de terapia triple
3) Embarazo con falla virológica o respuesta subóptima

No se recomienda solicitar test de resistencia:

1) Con terapia discontinuada
2) PVVIH en terapia con CV/VIH menor de 1.000 copias/ml.
3) En nuestro medio, no se recomienda test de resistencia previo al inicio de la 1ª terapia

Simplificaciones de terapia ("switch")

En personas con terapia triple exitosa se puede considerar simplificar la terapia, lo que es especialmente válido en caso de PI, cambiándolo a NNRTI o a un esquema de 3 NRTI. Esto facilita la adherencia y tolerancia, especialmente si hay reacciones adversas significativas.

ANEXO 1: Clasificación de las etapas de la infección por VIH

Se recomienda el uso de la clasificación CDC 1993

Categorías clínicas :

A.- Infección asintomática
Infección aguda
Linfadenopatía generalizada persistente

B.- Infección **crónica** sintomática, sin condiciones definitorias de SIDA. Incluye:
- Candidiasis orofaringea
- Candidiasis vulvovaginal persistente (más de 1 mes)
- Leucoplaquia oral vellosa
- Sindrome diarreico prolongado (más de 1 mes)
- Sindrome febril prolongado (más de 1 mes)
- Herpes Zoster (más de 1 episodio o más de 1 dermatoma)
- Listeriosis
- Nocardiosis
- Púrpura trombocitopénico idiopático
- Proceso inflamatorio pelviano
- Displasia cervical
- Endocarditis, meningitis, neumonía, sepsis
- Polineuropatía periférica
- Angiomatosis bacilar

C.- Condiciones clínicas indicadoras de SIDA. Incluye :
- Candidiasis esofágica, traqueal o bronquial
- Criptococosis meningea o extrapulmonar
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*
- Criptosporidiasis crónica (más de 1 mes)
- Isosporosis crónica (más de 1 mes)
- Toxoplasmosis cerebral
- Retinitis por CMV
- Encefalopatía VIH
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Ulceras mucosas o cutáneas herpéticas crónicas (más de 1 mes)
- Neumonía recurrente. Dos o más episodios en 1 año
- Bacteremia recurrente por *Salmonella* spp.
- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
- Enfermedad por micobacterias atípicas
- Linfoma no Hodgkin y/o linfoma de Sistema nervioso central
- Sarcoma de Kaposi
- Cáncer cervicouterino invasor
- Síndrome consuntivo

- No constituyen etapa B o C las personas que han presentado manifestaciones clínicas durante la primoinfección (infección aguda).
- No constituyen etapa B o C las personas que han presentado manifestaciones clínicas de reconstitución inmunológica al inicio de la terapia.
- De las patologías indicadoras de etapa B, se recomienda especial consideración, por su asociación a mayor riesgo de progresión, con:
  - Candidiasis oral
  - Diarrea prolongada
  - Fiebre prolongada
  - Baja de peso significativa (sin llegar a síndrome consuntivo)
- De las patologías indicadoras de etapa C, se recomienda considerar con precaución la tuberculosis pulmonar, de alta prevalencia en nuestro medio, que puede presentarse con recuentos CD4 altos.

Categorías inmunológicas :

1. CD4 > 499
2. CD4 entre 200 y 499
3. CD4 < 200

- Se recomienda al menos 2 recuentos CD4 y una CV/VIH concordantes

ANEXO 2: Riesgo de progresión a SIDA en PVVIH sin TAR según CD4 y CV/VIH basal (adaptada de Mellors)

CD4 basal	CV/VIH basal (PCR)	Progresión a 3 años	Progresión a 6 años
>500	< 20.000 20.000 - 55.000 > 55.000	< 7% 15% 33%	< 25% 48% 67%
351 - 500	< 20.000 20.000 - 55.000 > 55.000	< 7% 15% 48%	< 40% 57% 78%
≤ 350	< 20.000 20.000 - 55.000 > 55.000	< 8% 40% 73%	< 40% 73% 93%

- El riesgo de progresión es un riesgo promedio y existen variaciones individuales y poblacionales.
- El riesgo promedio de progresión y el plazo deben ser balanceados con el riesgo de toxicidad de los antiretrovirales.

ANEXO 3: Equivalencia entre los métodos de medición de CV/VIH

Los métodos comercialmente disponibles de medición de la CV/VIH son:

- Transcripción reversa cuantitativa por PCR: AMPLICOR Roche Versiones 1.0 y 1.5
- Amplificación secuencial de ácidos nucleicos (NASBA): NUCLISENS Organon Teknika. Versiones NASBA.QT (1ª generación) y NUCLISENS.QT (2ª generación)
- ADN ramificado ("branched DNA"): QUANTIPLEX Chiron - Bayer

Comparación entre distintos métodos de medición:

	Límite inferior	Límite superior	Reproducibilidad	1 partícula viral es igual a	Volumen muestra
Amplicor 1.0	400 copias/ml	---	Sí	2 copias	0.2 ml
Amplicor 1.5	---				
Estándar	400 copias/ml	750.000 copias/ml	Sí	2 copias	0.2 ml
Ultrasensible	50 copias/ml	50.000 c/ml (lineal) hasta 100.000 c/ml	Sí	2 copias	0.5 ml
Nuclisens	80 copias/ml	> 1.000.000 c/ml	Sí	2 copias	0.2 ml
Branched DNA	80 copias/ml	> 500.000 c/ml	Sí	1 copia	1.0 ml

Sensibilidad de los distintos métodos para detectar subtipos del grupo M de VIH:

	A	B	C	D	E	F	G
Amplicor 1.0	Mala	Sí	Sí	Sí	Mala	Mala	Baja
Amplicor 1.5	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Nuclisens	Baja	Sí	Sí	Sí	Baja	Mala	Mala
Branched	Baja	Sí	Sí	Sí	Sí	Baja	Baja

- Con sensibilidad baja o mala, el método subestima la CV/VIH entregando resultados inferiores
- El subtipo M más frecuente es el B en Europa y América. En algunas zonas de Asia y Africa predominan los subtipos A, C o E. Subtipos diferentes del B, especialmente A, están apareciendo con mayor frecuencia en América y también se han detectado en Chile
- Cepas de los grupos O y N (no M) también se están detectando con más frecuencia y pueden representar un problema para la cuantificación de CV/VIH

ANEXO 4: Ficha técnica de los principales antiretrovirales

ARV	Nombre Genérico	Nombre Comercial	Presentación	Dosis	Absorción	Relación con comidas
NRTI						
AZT	Zidovudina	Retrovir	Cápsulas 100 y 300 mgs. Solución y ampollas (200mg)	500 a 600 mgs /día en 2 tomas	42 - 95%	Dar sin comida
d4T	Estavudina	Zerit	Cápsulas 15,20, 30 y 40 mgs	60 mgs/día en 2 tomas (<60Kgs) 80 mgs/día en 2 tomas (>60 Kgs)	85 - 100%	Indiferente
3TC	Lamivudina	Epivir	Comprimidos de 150 mgs AZT - 3TC como Combivir	300 mgs/día en 2 tomas	82 - 86%	Indiferente
ddI	Didanosina	Videx	Tabl. buffer 100, 125, 200 mgs Cáps. entéricas 250, 400 mgs	250 mgs/día (2 tomas o DU) <60K 400mgs/día (2 tomas oDU) >60K	30 - 40%	1/2 -1 hora antes de comida
ABC	Abacavir	Ziagen	Comprimidos de 300 mgs AZT-3TC-ABC = Tricivir	600 mgs/día en 2 tomas	90 - 100%	Indiferente
NNRTI						
NVP	Nevirapina	Viramune	Comprimidos de 200 mgs Solución oral	400 mgs/día en 2 tomas (iniciar con 50% de dosis por 15 días)	>90%	Indiferente
EFV	Efavirenz	Stocrin Sustiva	Cápsulas de 200 mgs	600 mgs/día en 1 toma nocturna	42 - 60%	Preferencia con comidas grasas

ANEXO 4: Ficha técnica de los principales antiretrovirales

ANEXO 4: Ficha técnica de los principales antiretrovirales

ARV	Penetración LCR	Ajuste en falla renal	Uso en embarazo	Principales toxicidades
NRTI				
AZT	Adecuada 20%	Sí: Clearance < 50: 300mgs/día Clearance 10-50: 50% dosis Clearance <10: 50mgs/día	C Seguro	Gástrica; cefalea; astenia; mialgias Anemia*-neutropenia*
d4T	Aceptable 9%	Sí Clearance 10 - 50: 50%dosis Clearance <10: 25% dosis	C Precaución: ↑Ac. láctica	Neuropatía* . Gástrica; pancreatitis Acidosis láctica y Esteatosis hepática* Lipodistrofia, dislipemia
3TC	Aceptable 15%	Sí Clearance 10 - 50: 50%dosis Clearance <10: 50 mgs/día	C Seguro	Mínima Gástrica ; diarrea; cefalea
ddI	Adecuada 20%	Sí Clearance 10 - 50: 50%dosis Clearance <10: 25% dosis	B Seguro	Pancreatitis*. Neuropatía* Gástrica; diarrea; hiperuricemia Acidosis láctica y Esteatosis hepática
ABC	Adecuada 18 - 20%	Posiblemente no, pese a eliminación renal	C ¿?	Reacción de hipersensibilidad* Gástrica; cefalea
NNRTI				
NVP	Buena 45%	No requiere. Eliminación principalmente hepática	C Seguro	Rash cutáneo* (menos del 50% requiere suspensión) Hepatitis*
EFV	Baja < 1%	No requiere. Eliminación principalmente hepática	C No recomendado	SNC: vértigo, insomnio, cefalea, euforia, sueños anormales, ↓concentración* Rash cutáneo* (menos del 10% requiere suspensión) Gástrica; hepatitis; dislipemia.

*** Toxicidad significativa: por frecuencia o gravedad.**

ANEXO 4: Ficha técnica de los principales antiretrovirales

ARV	Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Dosis	Absorción	Relación con comidas
PI						
IDV	Indinavir	Crixivan	Cápsulas de 400 mgs	2.400 mgs/día en 3 tomas	30 - 80%	No con comidas No grasas
NFV	Nelfinavir	Viracept	Comprimidos de 250 mgs	2.250 mgs/día en 3 tomas	80%	Con comidas
LPV	Lopinavir + Ritonavir	Kaletra	Cápsulas de 133,3 mgs de LPV y 33,3 mgs de RTV Solución oral	800/100 mgs/día (6 cápsulas) en 2 tomas	70%	Con comidas
APV	Amprenavir	Agenerase	Cápsulas de 150 mgs Solución oral	2.400 mgs/día (12 cápsulas) en 2 tomas	60%	Sin comidas

ARV	Penetración LCR	Ajuste en falla renal	Uso en embarazo	Principales toxicidades
PI				
IDV	Aceptable 2 - 6%	No requiere	C	Nefrolitiasis*; Hiperbilirrubinemia* Lipodistrofia–Dislipemia-Intol.HdeC* Gástrica; diarrea
NFV	¿? En ratas 5 – 10%	No requiere	B Seguro	Diarrea* Lipodistrofia–Dislipemia-Intol.HdeC*
LPV	¿?	No requiere (faltan estudios)	C Faltan estudios	Diarrea* Lipodistrofia–Dislipemia-Intol.HdeC* Parestesias periorales (RTV)*
APV	¿?	No requiere (faltan estudios)	C Faltan estudios	Diarrea*; Gástrica Lipodistrofia–Dislipemia-Intol.HdeC* Rash; Hisperbilirrubinemia

*** Toxicidad significativa: por frecuencia o gravedad.**

ANEXO 5: Interacciones medicamentosas de los antiretrovirales

ARV	Interacción con:	Tipo interacción	Importancia	Recomendación
NRTI				
AZT	d4T	Antagonismo	Alta	Evitar ↓actividad antiviral
	Ganciclovir	Potencia toxicidad	Alta	Evitar:↑ mielosupresión
	Nelfinavir	↓ N.pl. AZT	Media	---
	Rifampicina	↓ N.pl. AZT	Alta	Evitar en lo posible Rifampicina
	Claritromicina	↓ N.pl. AZT	Baja	---
	Cotrimoxazol	↑ N.pl. AZT	Media	---
	Fluconazol	↑ N.pl. AZT	Media	---
d4T	AZT	Antagonismo	Alta	Evitar:↓actividad antiviral
	Proteasa (inhib.)	Potencia toxicidad	En estudio	Vigilar↑lipodistrofia, dislipemia
	ddI	Potencia toxicidad	En estudio	Vigilar eventual ↑polineuropatía
	Isoniazida	Potencia toxicidad	Media	Vigilar↑ polineuropatía
	Dapsona	Potencia toxicidad	Baja	Vigilar↑ polineuropatía
3TC	ddI	Potencia toxicidad	Baja	Vigilar↑pancreatitis
	Cotrimoxazol	↑ N.pl. 3TC	Baja	---
ddI	IDV, quinolonas, Dapsona, azólicos	El antiácido impide absorción de ellas	Alta	Evitar formulación antigua. Usar formulación entérica (no interfiere)
	d4T	Potencia toxicidad	En estudio	Vigilar↑pancreatitis, neuropatía
	Isoniazida	Potencia toxicidad	Media	Vigilar↑polineuropatía
	Dapsona	Potencia toxicidad	Baja	Vigilar↑polineuropatía
	Metronidazol	Potencia toxicidad	Baja	Vigilar↑polineuropatía
	3TC	Potencia toxicidad	Baja	Vigilar↑pancreatitis
	Pentamidina	Potencia toxicidad	Media	Vigilar↑pancreatitis
	Ganciclovir	Potencia toxicidad	Media	Vigilar↑mielosupresión
ABC	Sin información			---
NNRTI				
Nevirapina	Proteasa (inhib.)	↓ N.pl. IDV, NFV	Alta	Aumentar dosis de IDV,NFV, LPV
	Efavirenz	↓ N.pl. EFV	Alta	Aumentar dosis de EFV
	AZT	↓ N.pl. AZT	Baja	---
	Ketoconazol	↓ N.pl.Keto, ↑NVP	Alta	Evitar asociación. Usar fluconazol
	Rifampicina	↓ N.pl. NVP	Alta	Evitar asociación
Efavirenz	Proteasa (inhib.)	↓ N.pl. IDV, APV	Media	↑ dosis de IDV o asociar RTV
	Proteasa (inhib.)	↑ N.pl. NFV	Baja	---
	Rifampicina	↓ N.pl. EFV	Media	Aumentar dosis de EFV a 800 mgs.
	Claritromicina	↓ N.pl. Claritromic.	Baja	Evitar. Usar otro macrólido
	Astemizol	↑ N.pl. Astemizol	Alta	Evitar. Contraindicado
	Cisaprida	↑ N.pl. Cisaprida	Alta	Evitar. Contraindicado
	Derivados de ergot	↑ N.pl. ergot	Alta	Evitar. Contraindicado
	Midazolam	↑ N.pl. Midazolam	Alta	Evitar. Usar otra benzodiazepina
	Triazolam	↑ N.pl. Triazolam	Alta	Evitar. Usar otra benzodiazepina

ANEXO 5: Interacciones medicamentosas de los antiretrovirales

ARV	Interacción con:	Tipo interacción	Importancia	Recomendación
Inhibidores de proteasa				
IDV	Carbamazepina	↓N.pl. IDV	Alta	Evitar
	Fenobarbital	↓N.pl. IDV	Alta	Evitar
	Fenitoína	↓N.pl. IDV	Alta	Evitar
	Rifampicina	↓N.pl. IDV, ↑ Rifa	Alta	Evitar
	Corticoides	↓N.pl. IDV	Media	Vigilar
	Itraconazol–Ketoc.	↑N.pl. IDV	Media	Vigilar toxicidad
	Quinolonas	↑N.pl. IDV	Baja	Vigilar toxicidad
	Macrólidos	↑N.pl. IDV	Baja	Vigilar toxicidad
	Ritonavir	↑N.pl. IDV	Alta	Uso asociado = "boosted"
	Nevirapina	↓N.pl. IDV	Media	Aumentar dosis de IDV
	Efavirenz	↓N.pl. IDV	Media	Aumentar dosis de IDV
	Astemizol	↑N.pl. Astemizol	Alta	Evitar. Toxicidad grave
	Terfenadina	↑N.pl. Terfenadina	Alta	Evitar. Toxicidad grave
	Cisaprida	↑N.pl. Cisaprida	Alta	Evitar. Toxicidad grave
	Midazolam	↑N.pl. Midazolam	Alta	Evitar. Usar otra benzodiazepina
	Estatinas	↑N.pl. estatinas	Alta	Evitar. Usar solo Atorvastatina
NFV	**Similar a Indinavir, salvoánteracción con:**			
	Efavirenz	↑N.pl. NFV	Media	---
APV	**Similar a Indinavir, pero interacciones menos estudiadas**			
	Astemizol	↑N.pl. Astemizol	¿?	Evitar.
	Terfenadina	↑N.pl. Terfenadina	¿?	Evitar.
	Cisaprida	↑N.pl. Cisaprida	¿?	Evitar.
	Efavirenz	↓N.pl. APV	Baja	Asociar RTV
LPV	**Similar a Indinavir, pero interacciones menos estudiadas**			
	Efavirenz	↓N.pl. LPV	Media	Aumentar dosis de LPV

ANEXO 6: Mutaciones de resistencia a los antiretrovirales

NRTI **ABC = Abacavir**

AZT	41		67	69*	70				151			215	219	333	R gradual acumulativa R perdura pese a suspender 41 + 215 = R alto nivel
d4T		50		69*			75		151	178					Menos mutaciones de R ¿R cruzada con AZT?
3TC				69*					151		184			333	184 devuelve S a AZT 41+215 184 ⇒ menos "fitness" viral
ddI			65	69*		74			151		184				184 requiere combinación con otras mutaciones 74 devuelve S a AZT
ABC			65	69*		74		115	151		184				184 requiere combinación con otras mutaciones

- **(*) Inserción 69SS confiere R a todos los NRTI, en especial con otras mutaciones asociadas. Difícil de identificar en estudios de genotipificación.**
- **Mutación 151 confiere resistencia a todos los NRTI acompañada de 3 o más mutaciones.**
- **M184V confiere R de 1 paso de alto nivel a 3TC. Para ddI y ABC se requieren combinaciones.**

NNRTI **NVP = Nevirapina; EFV = Efavirenz**

NVP	100	103*	106	108		181*	188	190	La R a NNRTI ocurre rápidamente con supresión viral incompleta
EFV	100	103*		108	179	181*	188	190	

- **K103N produce R de alto nivel de 1 solo paso a toda la familia de NNRTI.**
- **Y181C y otras mutaciones aisladas pueden dar R a NVP y conservar S a EFV.**

PI **IDV=Indinavir; NFV=Nelfinavir; LPV=Lopinavir; APV=Amprenavir**

IDV	10	20		32	36	46		48		54	63	71	73	77	82	84		90	Mutaciones más importantes: 46 y 82; luego 84 y 90
NFV	10		30		36	46		48				71		77	82	84	88	90	Mutaciones más importantes: 30; luego 88, 84 y 90
LPV	10			32		46	47		50							84			Menos mutaciones de R; en general más de 5 para R
APV	10				36	46	47	48	50	54	63	71			82	84			Mutación más importante: 50 Mut 88 (R NFV) ⇒ ↑ S a APV

- En general la R a PI requiere de 3 o más mutaciones simultáneas y es más tardía.
- Hay mutaciones comunes por lo que es frecuente la R cruzada entre PI, si bien al haber algunas mutaciones específicas puede haber S a un PI y R a otro.
- APV y, especialmente, LPV tienen barrera de R alta por lo que se requieren múltiples mutaciones para lograr menor S.
- En las combinaciones de PI con RTV en dosis baja, RTV sólo actúa como potenciador farmacocinético.

a) Primoinfección:

No tratar

b) Pacientes vírgenes:

Criterios de inicio (cualquiera de los siguientes):

- CD4 < 200
- Etapa C, con excepción de TBC pulmonar en que prima criterio CD4
- Etapa B por candidiasis oral, fiebre o diarrea prolongada, baja de peso marcada
- CD4 entre 200 y 350 con (CD4 >20/mes y CV/VIH >100.000 (PCR o NASBA)

Siempre que:

- El diagnóstico serológico VIH(+) esté confirmado por el Instituto de Salud Pública, ISP
- El caso esté notificado a la autoridad epidemiológica local y a la Comisión Nacional del SIDA
- La persona sea beneficiaria del Sistema Público de Salud, (Certificado por la credencial de FONASA o tarjeta de gratuidad).
- Asista regularmente a los controles correspondientes
- NOTA: Residencia: los pacientes antiguos continuarán atendiéndose en el mismo Servicio de Salud que lo han hecho hasta ahora, sin considerar la comuna de residencia. En los pacientes nuevos se sectorizará por comuna de residencia

Criterios de exclusión:

- Falta de concordancia inmunológica/virológica y/o una medición aislada de CD4
- Predicción de falta de adherencia a la terapia y a los controles
- Persona no desea iniciar TAR
- PVVIH cursando enfermedad aguda grave
- PVVIH en etapa terminal

Esquema de terapia:

- AZT-3TC (salvo anemia o neutropenia basales) + 3ª droga
- Alternativas a AZT-3TC: d4T-3TC o bien ddI-3TC
- 3ª droga: con CV/VIH >100.000: Efavirenz o Indinavir (solo o con Ritonavir). Considerar Nevirapina con CV/VIH <100.000: los anteriores o Abacavir (como Tricivir) en especial si se anticipa dificultad en la adherencia

Monitorización de la terapia:

- Evaluar adherencia, toxicidad y eficacia
- Controles mensuales clínicos y de laboratorio (hemograma y bioquímica) los primeros 4 meses
- Control de CD4 a los 3 a 4 meses, 6 meses y al año y luego cada 6 meses
- Control de CV/VIH a los 3 a 4 meses, 6 meses y al año y luego cada 6 meses

Criterios de fracaso:

- Clínico: Progresión (aparición de patologías B o C, no por reconstitución)
- Inmunológico: aumento de CD4 inferior a 80/año
- Virológico: CV/VIH después de 6 meses de tratamiento > 10.000

Cambio de terapia:

- Con fracaso virológico. Si hay éxito virológico y fracaso inmunológico, el cambio de terapia no significa un beneficio para el paciente
- Se debe cambiar el esquema completo a 3 drogas nuevas (2NRTI + 3ª droga)
- No es obligatorio efectuar estudio de resistencia
- Se puede cambiar una droga por toxicidad si es identificada
- Se puede cambiar 3ª droga con terapia exitosa como "simplificación"
- No se recomienda suspender el esquema fracasado si no hay toxicidad, hasta que se tenga disponible el esquema alternativo

Criterios de suspensión: Por el riesgo de deterioro clínico rápido, no se recomienda suspensión de TAR por fracaso virológico y/o inmunológico, hasta que se disponga de TAR alternativa. Considerar suspensión sólo en caso de:

- Toxicidad grave de la TAR, según juicio clínico, aunque esté siendo exitosa
- Toxicidad importante, según juicio clínico, con TAR fracasando.
- Falta de adherencia evidente (adherencia inferior a 70%)
- Sospecha fundada de comercialización de los antiretrovirales

c) PVVIH tratados previamente:

- **Biterapia previa:** - con fracaso: cambiar ambos NRTI agregando 3ª droga
  - con éxito: mantener

  Triterapia(s) previa(s):
  - Criterios de fracaso menos estrictos (predomina beneficio clínico e inmunológico)
  - Estudio de genotipificación y consulta a CONASIDA
- - Mantener terapia mientras se efectúa estudio y se dispone de drogas alternativas
  - En general cambio de las 3 drogas

  Estudio de genotipificación:
  - Hacer frente a falla virológica de terapia triple, especialmente si es 2º esquema usado o más
  - No hacer si se ha suspendido la terapia
  - No hacer si la CV/VIH es menor de 1.000

MINISTERIO DE SALUD
PROGRAMA NACIONAL DE SIDA

ORIGINAL PARA EL MINISTERIO ☐

ENCUESTA EPIDEMIOLOGICA DE CASO DE INFECCION POR VIH/SIDA

1. CODIGO: /_____/_____/_____/_____/_____/ /_____/_____/_____/ - /_____/
(iniciales) (-día-) (mes) (-año-) (últimos números - RUN)

2. SEXO: F ☐ M ☐ 3. EDAD: _____ años meses

4. COMUNA DE RESIDENCIA: _____ COD. COMUNA: ___/___/___

5. SERV. SALUD DONDE SE REALIZA EL DIAGNOSTICO ACTUAL: _____

6. ACTIVIDAD LABORAL DEL TRABAJADOR ☐
0 = Agricultura
1 = Minería
2 = Industria
3 = Construcción
4 = Electricidad, Gas, Agua
5 = Comercio
6 = Transportes
7 = Servicios
8 = Servicio Doméstico
9 = Otros

OCUPACION ☐
1 = Ejecutivo
2 = Profesional
3 = Oficinista
4 = Operario, Artesano Trab. Manual
5 = Otros

Especificar profesión u oficio
_____
_____

SITUACION ACTUAL ☐
1 = Cesante
2 = Activo
3 = Pasivo

7. NACIONALIDAD: _____

8. ESCOLARIDAD: básica ☐ media ☐ superior ☐ ninguna ☐ desconocida ☐

9. NOMBRE DE LA INSTITUCION DONDE SE REALIZO EL DIAGNOSTICO CLINICO:

10. SEROLOGIA PARA: VIH-1 VIH-2 No notificar casos "indeterminados"
10.1 Fecha confirmación ISP: ____/____/____ 10.2 Número registro ISP: _____
10.3 Serología negativa: ☐ 10.4 No se realizó serología: ☐

11. FACTORES DE RIESGO (indique todos los que correspondan)

homosexual masculino ☐
bisexual masculino ☐
heterosexual ☐

contacto sexual con persona VIH (+) conocida ☐

perinatal (madre VIH +) ☐

prostitución ☐

uso de drogas IV ☐
hemofílico ☐
transfundido después de 1975 ☐ fecha: ____/____/____
sitio: _____

desconocido: ☐

otro: (especificar) _____

12. CLASIFICACION DE LA ETAPA DE LA INFECCION: _____

13. ¿PACIENTE TIENE SIDA? SI ☐ NO ☐ 14. Fecha Diagnóstico ____/____/____

15. Fundamento(s) de la respuesta 13: _____
_____
_____
_____

código (no llenar)

16. ¿SE HA NOTIFICADO ANTES ESTE PACIENTE? SI FECHA: ___/___/___/ NO SABE ☐

17. DEFUNCION SI ☐ NO ☐ FECHA DEFUNCION: ___/___/___

18. CAUSA DEFUNCION: _____

19. NOMBRE DEL MEDICO QUE NOTIFICA:

20. DIRECCION PROFESIONAL: _____ 21. TELEFONO: _____

22. FECHA DE NOTIFICACION: ____/____/____
día mes año

23. OBSERVACIONES:

MINISTERIO DE SALUD
COMISION NACIONAL DEL SIDA

SOLICITUD DE INGRESO A TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL PARA PERSONAS QUE VIVEN CON VIH/SIDA 2001-2002

PARA PERSONAS VIRGENES A TRATAMIENTOS O SOLICITUD DE CAMBIO DE TARV A SEGUNDO ESQUEMA

SERVICIO DE SALUD: _____ HOSPITAL _____

FECHA: _____ MEDICO TRATANTE: _____

CODIGO: _____
(inicial primer nombre, inicial primer apellido, fecha de nacimiento, últimos 3 dígitos del RUT y dígito verificador)

ETAPA CDC (1993): _____

ENFERMEDADES MARCADORAS: _____

_____

TTO PREVIO: SI _____ NO _____ ESQUEMA TARV PREVIO _____

FECHA DE INICIO _____ FECHA DE TERMINO _____

RAZON CAMBIO TARV: FALLA VIROLOGICA _____ FALLA INMUNOLOGICA _____

REACCIONES ADVERSAS: _____

PROBLEMAS DE ADHERENCIA _____

RESULTADOS ULTIMOS TRES EXAMENES:

FECHA	LINFOCITOS CD4	FECHA	CARGA VIRAL

Sugerencia del médico tratante de esquema terapéutico de acuerdo a Guías Clínicas para el Tratamiento Antiretroviral 2001: _____

PARA FAVORECER UNA BUENA ADHERENCIA AL ESQUEMA TERAPEUTICO PROPUESTO ES CONVENIENTE CONSIDERAR ASPECTOS PERSONALES Y DEL ENTORNO DEL/LA USUARIO/A

Sugerencias Comité Científico Asesor _____