

Directrices para el uso de antirretrovíricos en adolescentes y adultos infectados por VIH¹

Este documento presenta las recomendaciones más recientes del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América (EE. UU.) sobre el uso de los antirretrovíricos en el tratamiento de adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El tratamiento antirretrovírico de los pacientes pediátricos es abordado en un documento aparte.² Estas directrices representan el estado actual de los conocimientos sobre el uso de antirretrovíricos, pero debido a los constantes adelantos en este campo, se ha creado una comisión (*Antiretroviral Working Group*) que se reúne todos los meses para revisar la nueva información y proponer cambios que quedarán reflejados en actualizaciones periódicas.³ Las recomendaciones formuladas en este documento están clasificadas de acuerdo con el sistema de cinco letras y tres números, donde las letras representan el tipo de recomendación y los números romanos la calidad de las pruebas en las que se basa (cuadro 1).

DETERMINACIONES DEL ARN DEL VIH EN PLASMA Y DE LOS RECuentOS DE LINFOCITOS T CD4⁺ COMO GUÍA DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS

Las decisiones sobre cuándo iniciar o cambiar el tratamiento con antirretrovíricos deben guiarse por la cuantificación del ARN del VIH en el plasma (carga vírica) y el recuento de linfocitos T (LT) CD4⁺, además del estado clínico del paciente. Los resultados de estas dos pruebas de laboratorio proporcionan información fundamental sobre el estado virológico e inmunológico del paciente y el riesgo de que la enfermedad progrese hacia el sida. La única prueba de determinación de la carga vírica aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. para establecer el pronóstico y la respuesta al tratamiento es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de los laboratorios Roche. El grupo de expertos que ha elaborado este documento considera que la determinación de la carga vírica es un dato fundamental para decidir sobre el inicio o el cambio del tratamiento antirretrovírico. Su cuantificación debe realizarse en el momento del

¹ Basado en la revisión del 13 de agosto de 2001 del documento "Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents", elaborado por el Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Disponible en: <http://www.hivatis.org/guidelines/adult/>

² Disponible en: http://www.hivatis.org/guidelines/Pediatric/Aug08_01/pedaug08_01.pdf

³ Disponibles en: <http://www.hivatis.org> y <http://www.cdcnpi.org>

CUADRO 1. Tipos de recomendaciones y calidad de las pruebas en las que se basan

	Recomendación	Calidad de las pruebas
A	Se debe proporcionar siempre	I Al menos un ensayo clínico aleatorizado con
B	Generalmente se debe proporcionar	parámetros clínicos como variables de eficacia
C	Opcional	II Ensayos clínicos con
D	Generalmente no se debe proporcionar	parámetros de laboratorio como variables de
E	No se debe proporcionar nunca	eficacia III Opiniones de expertos

diagnóstico, para determinar la carga vírica inicial y establecer el diagnóstico en caso de que la prueba de anticuerpos sea negativa o indeterminada, y repetirse cada 3 a 4 meses en pacientes no tratados (AIII) para decidir cuándo es necesario iniciar el tratamiento. A su vez, el recuento de LT CD4⁺ debe efectuarse en el momento del diagnóstico y repetirse cada 3 a 6 meses (AIII). La carga vírica debe determinarse también inmediatamente antes de iniciar el tratamiento y 2 a 8 semanas después (AIII), con el fin de comprobar su eficacia. Una vez iniciado el tratamiento, la determinación de la carga vírica debe repetirse cada 3 a 4 meses para comprobar la continuidad de la eficacia terapéutica (AII). Con un tratamiento óptimo, la carga vírica debería ser indetectable (< 50 copias de RNA del HIV por mL de plasma) a los 6 meses. Si sigue siendo detectable tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe repetir la determinación para confirmar el resultado y decidir sobre la necesidad de cambiar de tratamiento (BIII). Para decidir sobre la necesidad de iniciar el tratamiento, lo ideal es determinar el recuento de LT CD4⁺ y la carga vírica en dos ocasiones, con el fin de confirmar los resultados (BIII), pero en pacientes con enfermedad avanzada generalmente no es necesaria la segunda determinación, para no retrasar el inicio del tratamiento. Como hay diferencias entre las diferentes pruebas comercializadas, la carga vírica debe ser determinada por el mismo laboratorio y con la misma técnica, con el fin de garantizar la homogeneidad de los resultados.

Se consideran significativos los cambios de la viremia plasmática consistentes en un aumento o disminución de 3 veces o 0,5 log₁₀, y las reducciones del recuento de LT CD4⁺ > 30% con respecto al valor basal cuando se trata del número absoluto de células, o > 3% cuando se trata del porcentaje de células. Puede haber discordancias entre los cambios del recuento de LT CD4⁺ y de la carga vírica y esto puede complicar las decisiones terapéuticas. En general, se considera que los cambios de la carga

vírica son más informativos que los cambios del recuento de LT CD4⁺.

USO DE LAS PRUEBAS DE RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVÍRICOS

Estas pruebas pueden ser útiles para seleccionar fármacos activos al cambiar de régimen en caso de fracaso virológico del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) (BII) o en caso de reducción subóptima de la carga vírica (BIII). A veces el fracaso virológico del TARGA se asocia con la resistencia a solo uno de los componentes del régimen, y en estos casos es posible que no sea necesario cambiar más que este componente, aunque este concepto todavía no ha sido validado clínicamente. Las pruebas de resistencia pueden ser genotípicas o fenotípicas, pero en la actualidad no hay datos prospectivos para recomendar el empleo de un tipo u otro en diferentes situaciones clínicas. Generalmente se recomienda utilizar un solo tipo de prueba por muestra, pero en pacientes con antecedentes de tratamientos complejos la realización de ambos tipos de pruebas puede proporcionar importante información complementaria. En caso de infección aguda, las pruebas de resistencia pueden contribuir a la elección del tratamiento óptimo, pero la utilidad de esta estrategia todavía no está demostrada (CIII); debido a su mayor rapidez, en esta situación puede ser preferible utilizar pruebas genotípicas, pero, de cualquier modo, no se debe diferir el inicio del tratamiento en espera de sus resultados. En caso de infección crónica no se suele recomendar la realización de pruebas de resistencia (DIII).

En general, las recomendaciones sobre la realización de pruebas de resistencia en embarazadas son las mismas que en pacientes no gestantes. En caso de que la embarazada esté siendo tratada con un régimen que no contenga zidovudina o de que esta haya sido retirada debido a la aparición de resistencia, se debe seguir administrando zidovudina a la madre durante el parto y al recién nacido durante el período neonatal, con el fin de evitar la transmisión vertical del VIH.

CONSIDERACIONES SOBRE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN ESTABLECIDA POR VIH

Estos pacientes pueden agruparse en dos categorías: con infección asintomática o sintomática. En la segunda, el tratamiento antirretrovírico está indicado en todos los casos. En la primera, las consideraciones sobre la necesidad de iniciar el tratamiento son más complejas y se analizan en el apar-

CUADRO 2. Riesgos y beneficios del tratamiento inmediato y diferido en pacientes con infección asintomática por VIH

Tratamiento	Riesgos	Beneficios
Inmediato	Disminución de la calidad de vida por los efectos de los fármacos Mayor incidencia acumulada de acontecimientos adversos por el uso de fármacos Aparición más temprana de resistencia farmacológica en caso de supresión vírica subóptima Reducción de las futuras opciones terapéuticas	Mayor facilidad para alcanzar y mantener el control de la replicación del virus Aplazamiento o prevención del deterioro del sistema inmunitario Menor riesgo de resistencia en caso de supresión vírica completa Posible disminución del riesgo de transmisión del VIH
Diferido	Deterioro irreversible del sistema inmunitario Aumento de las dificultades para suprimir la replicación vírica Aumento del riesgo de transmisión del VIH	Prevención de los efectos adversos de los fármacos Prevención de los efectos adversos de los fármacos sobre la calidad de vida Postergación de la aparición de resistencia a los fármacos Conservación del máximo número de opciones terapéuticas futuras

tado siguiente. En cualquiera de los dos grupos, antes de iniciar el tratamiento se debería realizar una anamnesis y examen físico completos (AII), un hemograma completo y un estudio bioquímico que incluya las transaminasas séricas y el lipidograma (AII), un recuento de LT CD4⁺ (AI) y una determinación cuantitativa del ARN del VIH en el plasma (AI). Además, se deben realizar pruebas pertinentes para la prevención de las infecciones oportunistas (RPR o VDRL, tuberculina, IgG antitoxoplasma y examen ginecológico con citología cervicovaginal) y pueden estar indicadas otras pruebas, tales como la radiografía torácica, la serología del virus de la hepatitis C o un examen oftalmológico (AII). La serología del virus de la hepatitis B está indicada en pacientes candidatos a la vacunación o con pruebas funcionales hepáticas anormales (AII), y la serología del citomegalovirus puede ser útil en algunos casos (BIII).⁴

CONSIDERACIONES SOBRE EL INICIO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN ASINTOMÁTICA POR VIH

Los resultados de varios ensayos clínicos y estudios observacionales indican que el riesgo de enfermedades oportunistas aumenta notablemente cuando el recuento de LT CD4⁺ es < 200/mm³ y apoyan la recomendación de proporcionar tratamiento antirretrovírico a todos los pacientes con estas cifras de LT CD4⁺ o con sida definido clínica-

mente. Teóricamente, el tratamiento también podría ser beneficioso en presencia de recuentos > 200/mm³, pero no se han realizado estudios que comparen el tratamiento inmediato o diferido con combinaciones potentes de antirretrovíricos en estos pacientes. Al considerar la necesidad de iniciar el tratamiento en estos casos, hay que tener en cuenta varios factores, resumidos en el cuadro 2.

La recomendación del tratamiento debe basarse en su aceptación por parte del paciente, en las perspectivas de supervivencia libre de enfermedad en ausencia de tratamiento, determinadas en función del recuento basal de LT CD4⁺, de la carga vírica y de la pendiente de la curva de disminución del recuento de LT CD4⁺, y en la evaluación de los riesgos y posibles beneficios asociados con el comienzo del tratamiento antirretrovírico.

La opinión de los expertos ha cambiado hacia una posición más conservadora y actualmente se acepta que, en general, el tratamiento debe iniciarse cuando el recuento de LT CD4⁺ es < 350/mm³ (AII). No obstante, el riesgo a corto plazo de progresión hacia el sida en este grupo sigue estando relacionado con la carga vírica y es relativamente bajo en pacientes con menos de 20 000 copias/mL. Los datos de algunos estudios observacionales de cohortes indican: 1) que el inicio del tratamiento con recuentos de LT CD4⁺ < 200/mm³ se asocia con una menor supervivencia que su inicio con recuentos más elevados, y 2) que su inicio con recuentos > 350/mm³ se asocia con una mayor tasa de supervivencia a los 2 años, en comparación con el aplazamiento del tratamiento. En pacientes asintomáticos con recuentos de LT CD4⁺ > 350/mm³ hay fundamentos para defender tanto la postura conservadora como la postura más agresiva. Estas recomendaciones se resumen en el cuadro 3.

⁴ Véase "USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with the human immunodeficiency virus", disponible en <http://www.hivatis.org/guidelines/OIGuidelinesJuly2001.pdf>, o Rev Panam Salud Pública 2001;10(2):125-138.

CUADRO 3. Indicaciones para iniciar el tratamiento antirretrovírico en pacientes con infección crónica por VIH

Categoría clínica	Linfocitos T CD4 ⁺ (células/mm ³)	RNA del VIH en plasma (copias/mL)	Recomendación
Sintomático	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratar
Asintomático, sida	< 200	Cualquier valor	Tratar
Asintomático	> 200 a < 350	Cualquier valor	En general, tratar, aunque hay controversia
Asintomático	> 350	> 55 000 (RT-PCR)	Según algunos expertos, tratar, dado que el riesgo de aparición de sida a los 3 años es > 30% sin tratamiento. Si la concentración de ARN del VIH no es muy elevada, otros aplazan el tratamiento y vigilan más frecuentemente este parámetro y el recuento de linfocitos T CD4 ⁺
Asintomático	> 350	< 55 000 (RT-PCR)	Muchos expertos aplazan el tratamiento y observan, dado que el riesgo de aparición de sida a los 3 años es < 15% sin tratamiento

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

CONSIDERACIONES SOBRE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

En pacientes que han iniciado el TARGA con recuentos de LT CD4⁺ > 350/mm³ se puede considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento, pero no hay datos clínicos para fundamentar esta decisión. Entre los posibles beneficios de esta medida se encuentran la reducción de la toxicidad de los fármacos, de las interacciones farmacológicas y de la selección de cepas resistentes, así como la mejora de la calidad de vida. Entre sus riesgos se cuentan la aceleración de la replicación vírica y del deterioro del sistema inmunitario. En caso de que el paciente y el médico acuerden suspender el tratamiento, hay que establecer una cuidadosa vigilancia del enfermo.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO

La capacidad del paciente para cumplir el tratamiento es fundamental para el éxito del mismo, pero todavía existe un notable desconocimiento de los factores que determinan la adhesión y de la forma de medirla y mejorarla. La adherencia es un importante factor determinante tanto del grado de supresión vírica como de su duración, y varios estudios han revelado que para obtener una supresión óptima es necesario tomar un 90 a 95% de las dosis.

El cumplimiento insuficiente del tratamiento es frecuente y se han identificado muchos factores que permiten predecirlo, como la mala relación entre el médico y el paciente, el consumo de drogas y alcohol, las enfermedades mentales activas (en particular la depresión), la falta de información del

paciente, su incapacidad para identificar los medicamentos, la inaccesibilidad de la atención primaria o de la medicación, la violencia doméstica, la discriminación, los efectos colaterales de la medicación y el temor a sufrir los efectos colaterales metabólicos y morfológicos del TARGA. La medición de la adherencia es imperfecta y no existe un patrón de referencia.

Estrategias relacionadas con el paciente

El principio fundamental consiste en negociar con el paciente un plan terapéutico que él comprenda y con el que se comprometa. Se le debe proporcionar información sobre los objetivos del tratamiento, los motivos por los que es necesario cumplirlo, las medidas que se adoptarán para conseguirlo y los posibles efectos colaterales. La información a los familiares y amigos del paciente y su implicación en el plan de cumplimiento del tratamiento también pueden ser muy valiosas.

Estrategias relacionadas con el médico y el equipo sanitario

La confianza en el médico es fundamental. El plan debe prever las ausencias del médico por vacaciones u otros motivos. El refuerzo periódico por dos o más miembros del equipo sanitario contribuye al cumplimiento del tratamiento. Todos los miembros del equipo deben recibir formación específica sobre el TARGA y su cumplimiento, actualizada periódicamente. Como la adherencia tiende a disminuir con el tiempo, es necesario supervisar el cumplimiento del tratamiento en cada consulta. Hay pruebas de que los programas diseñados específicamente para

los adolescentes, las mujeres, los familiares de los pacientes, los consumidores de drogas intravenosas y las personas sin hogar pueden incrementar la probabilidad de que se cumpla el tratamiento.

Estrategias relacionadas con el régimen terapéutico

Los regímenes terapéuticos deben simplificarse en la medida de lo posible con el fin de reducir el número de comprimidos, la frecuencia de las tomas, las interacciones farmacológicas y los efectos colaterales. Con las numerosas opciones terapéuticas existentes en la actualidad, en la mayoría de los casos es factible un régimen con solo dos tomas diarias.

Observación directa del tratamiento

Esta estrategia ha tenido éxito para incrementar el cumplimiento del tratamiento en enfermedades como la tuberculosis, pero es laboriosa, cara y compleja, y además, al contrario de la tuberculosis, la infección por VIH requiere tratamiento de por vida. No obstante, la observación directa del tratamiento ha tenido cierto éxito en algunos programas piloto que han investigado su utilidad en pacientes infectados por VIH.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Los actuales regímenes antirretrovíricos no permiten erradicar la infección por VIH. Por consiguiente, los principales objetivos del tratamiento consisten en alcanzar una supresión máxima y duradera de la carga vírica, restaurar o conservar la función inmunitaria, mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con el VIH. De hecho, la adopción de las estrategias terapéuticas formuladas en este documento ha proporcionado una buena reducción de la morbilidad y mortalidad relacionadas con el VIH. Aunque la carga vírica es el factor que mejor predice el desenlace clínico a largo plazo, el recuento de LT CD4⁺ también es importante. La recuperación parcial de la función inmunitaria inducida por el TARGA puede permitir la suspensión de tratamientos innecesarios, como los regímenes profilácticos primarios y secundarios frente a las infecciones oportunistas.

Entre los factores que permiten predecir el éxito virológico del tratamiento se encuentran la viremia inicial baja y los recuentos elevados de LT CD4⁺, la disminución rápida de la viremia, su reducción a menos de 50 copias/mL, las concentra-

ciones séricas adecuadas de los fármacos antirretrovíricos y la adherencia al régimen terapéutico.

La secuenciación racional de los fármacos y el “ahorro” de futuras opciones terapéuticas durante el máximo tiempo posible pueden contribuir a obtener los máximos beneficios del tratamiento antirretrovírico. El cuadro 4 muestra las posibles ventajas e inconvenientes de tres regímenes alternativos que “ahorran” el empleo de diferentes clases de antirretrovíricos. El objetivo de este tipo de regímenes consiste en conservar una o más clases de antirretrovíricos para ser usados en el futuro, y además permite aplazar de forma selectiva la aparición de determinados efectos colaterales relacionados únicamente con una sola clase de antirretrovíricos.

La presencia de virus resistentes a los fármacos en pacientes tratados previamente es un factor que predice bien el fracaso virológico del tratamiento y la progresión de la enfermedad. Varios estudios prospectivos indican que cuando un régimen terapéutico fracasa, la selección de un nuevo régimen en función de los resultados de las pruebas de resistencia permite mejorar de forma significativa la respuesta virológica.

COMIENZO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN ASINTOMÁTICA POR VIH

Al iniciar el tratamiento en pacientes que nunca han recibido antirretrovíricos se debe seleccionar un régimen con el que sea de esperar la consecución de una supresión sostenida de la carga vírica, de un aumento sostenido del recuento de LT CD4⁺ y de un resultado clínico favorable, esto es, un aplazamiento de la progresión hacia el sida y de la muerte. Además se deben tener en cuenta el número de comprimidos, la frecuencia de las tomas, las restricciones alimentarias, la comodidad, la toxicidad y las interacciones farmacológicas. El cuadro 5 resume las recomendaciones sobre los antirretrovíricos que deben utilizarse en el tratamiento inicial de la infección establecida por VIH. Los datos referentes a los desenlaces clínicos apoyan el uso de un IP con dos INTI (BI). La administración de ritonavir como único IP es considerada solo como un tratamiento alternativo debido a que muchos pacientes no lo toleran bien y a que tiene muchas interacciones farmacológicas. Lo mismo ocurre con las cápsulas de gel blando de saquinavir, que tampoco son bien toleradas y requieren la toma de numerosas cápsulas. No obstante, no hay motivos para suspender un régimen basado en el ritonavir o el saquinavir que esté siendo eficaz y bien tolerado.

El ritonavir se utiliza mucho para incrementar las concentraciones plasmáticas de otros IP, efecto

CUADRO 4. Ventajas e inconvenientes de tres regímenes que evitan el uso de diferentes clases de antirretrovíricos

Régimen	Posibles ventajas	Posibles inconvenientes	Interacciones farmacológicas	Impacto sobre futuras opciones terapéuticas
Basado en IP ("ahorrador" de INNTI)	Eficacia virológica, inmunológica y clínica bien documentadas Puede seguir siendo beneficioso en presencia de replicación del virus Necesidad de múltiples mutaciones para que aparezca resistencia Afecta a dos pasos en la replicación del VIH (la transcriptasa inversa y la proteasa)	Dificultades para usarlo y cumplirlo Posibles efectos colaterales a largo plazo, tales como lipodistrofia, hiperlipidemia y resistencia a la insulina	Inhibición de la vía del citocromo P450, especialmente en el caso del ritonavir, aunque este efecto puede ser utilizado para incrementar las concentraciones de otros IP	Conserva los INNTI para ser usados en el futuro Resistencia cruzada con otros IP
Basado en INNTI ("ahorrador" de IP)	Evita los efectos colaterales de los IP Generalmente es más fácil de usar y cumplir que los regímenes basados en los IP	Se desconoce su efecto clínico relativo en comparación con los regímenes basados en los IP Necesidad de pocas mutaciones (o solo una) para que aparezca resistencia	Menos interacciones farmacológicas que los IP	Conserva los IP para ser usados en el futuro La resistencia a un INNTI suele acompañarse de resistencia cruzada a todos los fármacos de esta clase
Triple INTI ("ahorrador" de INNTI e IP)	Generalmente es más fácil de usar y cumplir que los regímenes basados en los IP Evita los efectos colaterales de los IP y los INNTI La resistencia a un INTI no confiere resistencia cruzada a todos los fármacos de esta clase	Se desconoce su efecto clínico relativo en comparación con los regímenes basados en los IP Cuando la viremia inicial es elevada (> 100 000 copias/mL), la eficacia virológica a largo plazo puede ser subóptima	Generalmente controlables	Conserva los IP e INNTI para ser usados en el futuro Escasa resistencia cruzada entre los diferentes INTI

IP: inhibidores de la proteasa. INNTI: inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. INTI: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

en el que están implicados al menos dos mecanismos: la inhibición de la citocromoxidasa P450 gastrointestinal durante la absorción, y la inhibición metabólica de la citocromoxidasa P450 hepática. Además, estas combinaciones de dos IP generalmente proporcionan regímenes más cómodos y pueden evitar las interacciones farmacológicas inducidas por el efavirenz o la nevirapina.

Como la barrera genética a la resistencia es mayor con los IP, muchos expertos consideran que el régimen inicial preferido consiste en un IP más dos INTI. Sin embargo, el efavirenz más dos INTI parece ser al menos tan eficaz como un IP más dos INTI en lo que se refiere a la supresión de la viremia y al aumento del recuento de LT CD4⁺, por lo que algunos lo consideran el régimen inicial de elección, una vez que permite evitar los efectos adversos de los IP durante un tiempo considerable (BII). El abacavir más dos INTI también ha sido utilizado con éxito(CII), pero puede tener una eficacia

de duración limitada cuando la carga vírica basal es > 100 000 copias/mL. Los regímenes consistentes únicamente en dos INTI no suprimen la viremia con tanta eficacia como los regímenes "muy recomendados" o los "alternativos", y solo se deberían utilizar cuando no sea posible el empleo de tratamientos más potentes (DI). Los tratamientos con un solo fármaco están contraindicados (DI), excepto cuando no existan otras opciones o durante el embarazo, para reducir el riesgo de transmisión perinatal. Al iniciar el tratamiento antirretrovírico se debe comenzar con todos los fármacos al mismo tiempo y a dosis completas, excepto en el caso del ritonavir, la nevirapina y el ritonavir más saquinavir, cuyas dosis se deben aumentar gradualmente. En el cuadro 6 se enumeran los principales antirretrovíricos utilizados en la actualidad y sus efectos adversos más frecuentes, mientras que el cuadro 7 muestra diferentes tipos de fármacos utilizados en pacientes infectados por VIH que pueden producir

CUADRO 5. Regímenes antirretrovíricos recomendados para el tratamiento inicial de la infección establecida por VIH^a

	Columna A	Columna B
Muy recomendados	Efavirenz Indinavir Nelfinavir Ritonavir + indinavir Ritonavir + lopinavir Ritonavir + saquinavir (CGB o CGD)	Didanosina + lamivudina Estavudina + didanosina Estavudina + lamivudina Zidovudina + didanosina Zidovudina + lamivudina
Recomendados como alternativa	Abacavir Amprenavir Delavirdina Nelfinavir + saquinavir-CGB Nevirapina Ritonavir Saquinavir-CGB	Zidovudina + zalcitabina
No recomendados	Saquinavir-CGD (excepto con ritonavir)	Estavudina + zidovudina Zalcitabina + didanosina Zalcitabina + estavudina Zalcitabina + lamivudina
	Cualquier monoterapia de la columna A o B (excepto la zidovudina para prevenir la transmisión perinatal en embarazadas con carga vírica baja y elevados recuentos de linfocitos T CD4+)	
Sin recomendación (datos insuficientes)	Hidroxiurea + antirretrovíricos Ritonavir + amprenavir Ritonavir + nelfinavir	

^a Los diferentes regímenes constan de una de las opciones de la columna A más otra de la columna B. Los fármacos están por orden alfabético, no por orden de preferencia.

CGB: cápsula de gel blando (Fortovase®). CGD: cápsula de gel duro (Invirase®).

CUADRO 6. Principales fármacos antirretrovíricos y efectos adversos más frecuentes

Nombre genérico (clase)	Efectos adversos
Zidovudina (INTI)	Mielosupresión (anemia o neutropenia) Molestias subjetivas (intolerancia gastrointestinal, cefalea, insomnio, astenia) Acidosis láctica y esteatosis hepática
Didanosina (INTI)	Pancreatitis Neuropatía periférica Náuseas Diarrea Acidosis láctica y esteatosis hepática
Zalcitabina (INTI)	Neuropatía periférica Estomatitis Acidosis láctica y esteatosis hepática
Estavudina (INTI)	Pancreatitis Neuropatía periférica Acidosis láctica y esteatosis hepática
Lamivudina (INTI)	Toxicidad mínima Acidosis láctica y esteatosis hepática
Abacavir (INTI)	Reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales Acidosis láctica y esteatosis hepática
Nevirapina (INNTI)	Erupción cutánea (raramente síndrome de Stevens-Johnson) Aumento de las transaminasas Hepatitis

CUADRO 6. (continuación)

Nombre genérico (clase)	Efectos adversos
Delavirdina (INNTI)	Erupción cutánea (raramente síndrome de Stevens-Johnson) Aumento de las transaminasas Cefalea
Efavirenz (INNTI)	Erupción cutánea (raramente síndrome de Stevens-Johnson) Síntomas neurológicos centrales Aumento de las transaminasas Pruebas de detección de cannabinoides falsamente positivas Teratogénesis en monos
Indinavir (IP)	Nefrolitiasis Intolerancia gastrointestinal, náuseas Hiperbilirrubinemia indirecta Hiperglucemia y diabetes Lipodistrofia y alteraciones de los lípidos Aumento de los episodios hemorrágicos en hemofílicos
Ritonavir (IP)	Intolerancia gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea Parestesias (peribucales y de las extremidades) Hepatitis Pancreatitis Astenia Disgeusias Aumentos de los triglicéridos (> 200%), transaminasas, CPK y ácido úrico Hiperglucemia Lipodistrofia y alteraciones de los lípidos Aumento de los episodios hemorrágicos en hemofílicos
Nelfinavir (IP)	Diarrea Hiperglucemia y diabetes Lipodistrofia y alteraciones de los lípidos Aumento de los episodios hemorrágicos en hemofílicos
Saquinavir-CGD (IP)	Intolerancia gastrointestinal, náuseas, diarrea Cefaleas Aumento de las transaminasas Hiperglucemia y diabetes Lipodistrofia y alteraciones de los lípidos Aumento de los episodios hemorrágicos en hemofílicos
Saquinavir-CGB (IP)	Intolerancia gastrointestinal, náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia Parestesias (peribucales y de las extremidades) Cefaleas Aumento de las transaminasas Hiperglucemia y diabetes Lipodistrofia y alteraciones de los lípidos Aumento de los episodios hemorrágicos en hemofílicos
Amprenavir (IP)	Intolerancia gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea Erupciones cutáneas Parestesias bucales Alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas Hiperglucemia y diabetes Lipodistrofia y alteraciones de los lípidos Aumento de los episodios hemorrágicos en hemofílicos
Lopinavir + ritonavir (IP)	Intolerancia gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea Astenia Aumento de las transaminasas Hiperglucemia y diabetes Lipodistrofia y alteraciones de los lípidos Aumento de los episodios hemorrágicos en hemofílicos

INTI: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. INNTI: inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. IP: inhibidores de la proteasa. CGD: cápsulas de gel duro. CGB: cápsulas de gel blando.

CUADRO 7. Diferentes tipos de fármacos utilizados en pacientes infectados por VIH que producen los mismos efectos tóxicos

	Neuropatía periférica	Pancreatitis	Nefrotoxicidad	Hepatotoxicidad	Erupción cutánea	Diarrea	Efectos oculares
Cidofovir	Didanosina	Cotrimoxazol	Adefovir	Delavirdina	Abacavir	Clindamicina	Cidofovir
Cotrimoxazol	Estavudina	Didanosina	Aminoglucósidos	Efavirenz	Amprenavir	Didanosina	Didanosina
Citotóxicos	Isoniazida	Estavudina	Anfotericina B	Fluconazol	Cotrimoxazol	Lopinavir + ritonavir	Etambutol
Dapsona	Zalcitabina	Lamivudina	Cidofovir	INTI	Dapsona	Nelfinavir	Rifabutina
Flucitosina		Pentamidina	Foscarnet	IP	INNTI	Ritonavir	
Ganciclovir		Ritonavir	Indinavir	Isoniazida	Sulfadiazina		
Hidroxiurea			Pentamidina	Itraconazol			
Interferón α				Ketoconazol			
Primaquina				Nevirapina			
Pirimetamina				Rifabutina			
Ribavirina				Rifampicina			
Rifabutina							
Sulfadiazina							
Trimetrexato							
Zidovudina							

INTI: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. INNTI: inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. IP: inhibidores de la proteasa.

los mismos efectos tóxicos. La posible toxicidad de los tratamientos debe ser evaluada al menos en dos ocasiones durante el primer mes, y a intervalos trimestrales a partir de entonces.

Las interacciones entre los IP y otros fármacos merecen especial atención porque son frecuentes, muy amplias y a menudo requieren modificaciones de las dosis o sustituciones de varios fármacos. El cuadro 8 muestra los fármacos que no se deben administrar con IP o INNTI.

COMIENZO DEL TRATAMIENTO EN LA INFECCIÓN AVANZADA POR VIH

Todos los pacientes con infección avanzada por VIH (sida) deben ser tratados con antirretrovíricos, independientemente de la carga vírica (AI), igual que los pacientes con infección sintomática por VIH (candidiasis oral o fiebre de origen desconocido), pero sin sida. En pacientes con enfermedad aguda ocasionada por infecciones oportunistas u otras complicaciones de la infección por VIH hay que tener en cuenta aspectos clínicos como la toxicidad de los fármacos, la capacidad del paciente para cumplir el tratamiento, las interacciones farmacológicas y las alteraciones de las pruebas de laboratorio. Una vez que se decida iniciar el tratamiento, hay que utilizar un régimen que proporcione la máxima supresión. En pacientes con enfermedad avanzada, generalmente no se debe interrumpir el tratamiento antirretrovírico debido a la aparición de enfermedades oportunistas agudas, infecciosas o neoplásicas, a no ser que haya problemas relaciona-

dos con la toxicidad de los fármacos, la intolerancia a los mismos o las interacciones farmacológicas. Además de estas interacciones, otros factores que pueden complicar el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada son la consunción y la anorexia, la mielosupresión, los efectos neuropáticos de la didanosina, estavudina y zalcitabina, y la hepatotoxicidad de algunos IP.

EFFECTOS CLÍNICOS ADVERSOS ASOCIADOS CON EL TARGA

Acidosis láctica y esteatosis hepática

Aunque este efecto de los INTI es raro, se asocia con una elevada tasa de letalidad. Los factores de riesgo para su aparición son el sexo femenino, la obesidad y el consumo prolongado de INTI, aunque también se han descrito casos sin factores de riesgo conocidos. Uno de los posibles mecanismos de lesión celular es la toxicidad mitocondrial, puesto que los INTI también inhiben la ADN-polimerasa γ , responsable de la síntesis del ADN mitocondrial. La consiguiente disfunción mitocondrial puede producir acidosis láctica y esteatosis hepática, y también puede estar relacionada con otros efectos adversos, como la miopatía, la miocardiopatía, la pancreatitis y la neuropatía periférica. La administración de INTI se debe suspender en caso de que aparezcan manifestaciones clínicas y de laboratorio de acidosis láctica (BIII). En algunos casos la acidosis láctica y esteatosis hepática se ha resuelto tras la suspensión de la administración de INTI y algunos pacientes

han tolerado el reinicio del tratamiento con estos fármacos, pero en la actualidad no hay datos para recomendar esta estrategia, siendo preferible iniciar un nuevo régimen sin INTI.

Hiperglucemia y diabetes

En pacientes sometidos a TARGA se han descrito casos de hiperglucemia, diabetes, cetoacidosis diabética y exacerbación de diabetes preexistente. Estas alteraciones metabólicas están estrechamente asociadas con los IP, pero también pueden ocurrir independientemente de estos fármacos y todavía no hay datos suficientes para determinar si son reversibles. Durante el tratamiento con IP, los pacientes con antecedentes de diabetes deben ser vigilados cuidadosamente (BIII). Algunos expertos recomiendan determinar la glucemia en ayunas cada 3 a 4 meses durante el primer año de tratamiento con IP en pacientes sin antecedentes de diabetes (CIII). No se recomienda el uso rutinario de pruebas de tolerancia a la glucosa para detectar esta complicación (DIII). La mayoría de los expertos recomiendan seguir con el TARGA en ausencia de diabetes grave (BIII).

Lipodistrofia

Durante el TARGA, muchos pacientes presentan alteraciones de la distribución corporal de las grasas (síndrome lipodistrófico o pseudo-Cushing). Estos cambios morfológicos ocurren gradualmente y en general solo se manifiestan tras varios meses de tratamiento. Pueden consistir en obesidad central, consunción de la grasa periférica y lipomas, acumulación visceral o cervical ("cuello de búfalo") de grasa, consunción de la grasa de los miembros con venas prominentes, adelgazamiento facial o aumento de tamaño de las mamas. La lipodistrofia es frecuente en pacientes tratados con IP, pero también puede ocurrir con los INTI, e incluso en ausencia de tratamiento. Frecuentemente se asocia con hiperlipemia y resistencia a la insulina. Todavía no hay datos suficientes sobre su tratamiento.

Hiperlipemia

El TARGA puede acompañarse de alteraciones de los triglicéridos y del colesterol, incluso durante el primer mes, complicación en la que se han visto implicados todos los IP, aunque puede ser más pronunciada con el ritonavir. Este efecto es preocupante por su posible asociación con complicaciones cardiovasculares y pancreatitis. Algunos expertos recomiendan vigilar las concentraciones séricas de

colesterol y triglicéridos cada 3 a 4 meses durante el tratamiento con IP (CIII). Además se deben evaluar otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (antecedentes familiares y personales, consumo de tabaco, dieta, peso, etc.). Se recomienda instaurar tratamiento cuando los triglicéridos son $> 750\text{--}1\,000$ mg/dL o el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad es > 130 mg/dL (en personas sin coronariopatía conocida y con dos o más factores de riesgo) o > 160 mg/dL (en personas sin coronariopatía conocida y con menos de dos factores de riesgo). Se desconoce la eficacia de las modificaciones del estilo de vida y de los fármacos hipolipemiantes en estos casos.

Aumento de los episodios hemorrágicos en pacientes hemofílicos

En pacientes con hemofilia A y B tratados con IP se ha observado un aumento de los episodios hemorrágicos espontáneos, que en su mayoría han afectado a las articulaciones y a los tejidos blandos, aunque también se han descrito casos más graves de hemorragia intracraneal o gastrointestinal.

Osteopenia y osteoporosis

El riesgo de osteopenia y osteoporosis es significativamente mayor en pacientes tratados con IP que en pacientes tratados con regímenes que no contienen IP.

Erupciones cutáneas

Las erupciones cutáneas son relativamente frecuentes en pacientes tratados con INNTI. En cerca de un 5% son graves y se han descrito casos potencialmente mortales de síndrome de Stevens-Johnson. El cuadro 6 resume los efectos adversos más importantes observados con los diferentes fármacos anti-retrovíricos.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO

Hay muchos motivos para interrumpir el tratamiento antirretrovírico de forma temporal o permanente. Con el fin de reducir la probabilidad de que se seleccionen cepas resistentes, se recomienda suspender todos los fármacos al mismo tiempo, en vez de seguir solo con algunos. Tras la interrupción del tratamiento, el paciente debe ser vigilado cuidadosamente.

CUADRO 8. Fármacos que no se deben administrar con inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa

Categoría	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir
Bloqueantes de los canales del calcio	Ninguno	Bepridilo	Ninguno	Ninguno
Cardíacos	Ninguno	Amiodarona Flecainida Propafenona Quinidina	Ninguno	Ninguno
Hipolipidemiantes	Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina
Antimicobacterianos	Rifampicina	Ninguno	Rifabutina Rifampicina	Rifampicina
Antihistamínicos	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina
Gastrointestinales	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida
Neurolépticos	Ninguno	Clozapina Pimozida	Ninguno	Ninguno
Psicotrópicos	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam
Alcaloides del cornezuelo de centeno	Dihidroergotamina Ergotamina	Dihidroergotamina Ergotamina	Dihidroergotamina Ergotamina	Dihidroergotamina Ergotamina

La llamada interrupción supervisada, o estructurada, del tratamiento (IST) ha despertado bastante interés. Los conceptos en los que se basa dependen de la población de pacientes y abarcan al menos tres estrategias principales: 1) la IST como parte del tratamiento de rescate, 2) la IST como “autoinmunización” para un mejor control inmunitario del VIH, y 3) la IST únicamente con el fin de reducir la duración total del tratamiento antirretrovírico.

La IST de rescate está dirigida a los pacientes con virus resistentes, viremia persistente y recuentos de LT CD4⁺ relativamente bajos a pesar del tratamiento. Su objetivo teórico consiste en facilitar la aparición de virus susceptibles a los antirretrovíricos. A su vez, la IST como “autoinmunización”, cuyo objetivo consiste en permitir varios brotes cortos de replicación del virus que incrementen las respuestas inmunitarias específicas, y la IST con el fin de reducir la duración total del tratamiento, están dirigidas a pacientes en quienes la viremia se ha mantenido bajo el límite de detección durante un tiempo considerable y que presentan recuentos re-

lativamente elevados de LT CD4⁺. Debido a que los datos existentes son insuficientes, todavía no se puede recomendar ninguna de estas estrategias. Entre sus riesgos potenciales se encuentran la disminución del recuento de LT CD4⁺, el aumento de la transmisión y la aparición de resistencia a los fármacos.

CONSIDERACIONES AL CAMBIAR UN RÉGIMEN INEFICAZ

Al igual que la decisión de iniciar el tratamiento antirretrovírico, la decisión de cambiar de régimen debe tener en cuenta diversos factores complejos, como la historia clínica reciente, la viremia determinada en dos ocasiones, el recuento absoluto de LT CD4⁺ y sus cambios, la adherencia al tratamiento, las opciones terapéuticas disponibles, la resistencia previsible a partir de los tratamientos anteriores y la disposición del paciente para enfrentarse a las consecuencias del nuevo régimen, entre

Amprenavir	Lopinavir + ritonavir	Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
Bepiridilo	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Ninguno	Flecainida Propafenona	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina	Ninguno	Lovastatina Simvastatina	Ninguno
Rifampicina	Rifampicina	Datos insuficientes	Rifabutina Rifampicina	Ninguno
Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina	Ninguno	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina
Cisaprida	Cisaprida	Ninguno	Cisaprida Bloqueantes H2 Inhibidores de la bomba de protones	Cisaprida
Ninguno	Pimozida	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Ninguno	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam
Dihidroergotamina Ergotamina	Dihidroergotamina Ergotamina	Ninguno	Dihidroergotamina Ergotamina	Dihidroergotamina Ergotamina

las que se incluyen los efectos colaterales, las interacciones farmacológicas y las restricciones dietéticas. Un régimen puede fracasar por resistencia del virus a uno o más fármacos, alteraciones de la absorción o metabolismo, interacciones farmacológicas o incumplimiento del tratamiento. Es importante distinguir entre la necesidad de cambiar de tratamiento por fracaso y por toxicidad del fármaco. En el primer caso es necesario obtener una detallada historia de los tratamientos antirretrovíricos actuales y pasados, así como de otros tratamientos, y también resulta útil realizar pruebas de resistencia. La resistencia del virus es una causa importante de fracaso del tratamiento, pero no la única. En el segundo caso se puede cambiar el fármaco que esté causando los efectos tóxicos por otro de la misma potencia y la misma clase.

Al cambiar el tratamiento se deben considerar tres poblaciones diferentes de pacientes: 1) los que están recibiendo tratamientos que producen una supresión incompleta, como los regímenes de uno o dos INTI, tengan viremia detectable o indetectable; 2) los que han recibido tratamientos combinados

potentes que inicialmente suprimieron la viremia hasta niveles indetectables, pero en los que esta se ha vuelto nuevamente detectable, y 3) los que han recibido tratamientos combinados potentes, pero cuya viremia nunca ha sido suprimida hasta niveles indetectables.

CRITERIOS PARA CAMBIAR DE TRATAMIENTO

La concentración plasmática de ARN del VIH es la variable más importante para evaluar la respuesta al tratamiento y los aumentos significativos de la viremia, confirmados y no atribuibles a infecciones intercurrentes ni a vacunaciones, indican fracaso del tratamiento, independientemente de los cambios del recuento de LT CD4⁺. Las complicaciones clínicas y los cambios secuenciales del recuento de LT CD4⁺ pueden servir como complemento de la carga vírica. Los criterios específicos que deben llevar a considerar la necesidad de cambiar el tratamiento son los siguientes:

- Reducción de la carga vírica plasmática en menos de 0,5 a 0,75 \log_{10} 4 semanas después del inicio del tratamiento, o en menos de 1 \log_{10} a las 8 semanas (CIII).
- Ausencia de reducción de la carga vírica plasmática a niveles indetectables 4 a 6 meses después del inicio del tratamiento (BIII). En este caso se deben considerar la magnitud de la disminución inicial de la viremia plasmática y la tendencia general de disminución de la viremia. Por ejemplo, en un paciente con 10^6 copias/mL antes del tratamiento cuya viremia se estabiliza a los 6 meses en niveles todavía detectables, pero $< 10\ 000$ copias/mL, puede no estar justificado un cambio inmediato del tratamiento.
- Detección reiterada de virus en el plasma tras su supresión a niveles indetectables, lo cual sugiere la aparición de resistencia (BIII). En estos casos se debe considerar la magnitud del aumento de la carga vírica. Así, en un paciente cuya viremia aumenta a los 4 meses de niveles indetectables a niveles detectables, pero bajos (50 a 5 000 copias/mL), se puede considerar la posibilidad de seguir observando su evolución, en vez de cambiar inmediatamente de tratamiento. No obstante, la mayoría de estos pacientes sufrirán posteriormente un aumento progresivo de la viremia que probablemente requiera un cambio de tratamiento.
- Cualquier aumento significativo (3 veces o más desde el nadir) de la carga vírica plasmática que no sea atribuible a infecciones intercurrentes, a vacunaciones o a la metodología de las pruebas (BIII).
- Viremia indetectable en pacientes tratados con dos INTI (BIII). En estos casos hay dos opciones: seguir con el mismo régimen o cambiar a uno de los regímenes “muy recomendados” (cuadro 5). Los datos existentes indican que la mayoría de los pacientes tratados con dos INTI acaban presentando fracaso virológico con una frecuencia sustancialmente mayor que los tratados con los regímenes “muy recomendados”.
- Reducción progresiva y persistente del número de LT CD4⁺, medido al menos en dos ocasiones (CIII).
- Deterioro clínico (DIII). El diagnóstico de una nueva enfermedad oportunista característica del sida tras el inicio del tratamiento indica deterioro clínico, pero no siempre indica fracaso del tratamiento antirretrovírico. En caso de que el tratamiento no haya tenido un buen efecto antirretrovírico (reducción del RNA vírico < 10 veces) se puede considerar que ha fracasado. En cambio, si ha tenido un buen efecto antirretrovírico, pero el paciente ya tenía inmunodepresión grave, puede que no se trate de un fracaso del tratamiento,

sino de la persistencia de una inmunodepresión grave que no ha mejorado a pesar de una adecuada supresión de la replicación del virus.

OPCIONES TERAPÉUTICAS AL CAMBIAR DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO

Las recomendaciones sobre el cambio del tratamiento dependen de sus indicaciones. Si se han alcanzado los objetivos virológicos deseados en pacientes con intolerancia a los fármacos o que sufren los efectos adversos de los mismos, se deben cambiar los fármacos implicados, de ser posible por otros de la misma clase con diferentes características tóxicas y de intolerancia. Si se han alcanzado los objetivos virológicos deseados pero el paciente está recibiendo un régimen que no se encuentra entre los preferidos, como dos INTI o un solo fármaco, existen dos opciones: seguir con el mismo tratamiento y vigilar estrechamente la carga vírica, o añadirle nuevos fármacos para ajustarse a los tratamientos “muy recomendados” (cuadro 5). En la actualidad hay muy pocos datos para recomendar estrategias específicas de cambio del tratamiento en pacientes en quienes los regímenes “muy recomendados” han fracasado. En algunos pacientes las opciones terapéuticas pueden verse limitadas por el uso previo de antirretrovíricos, la toxicidad o la intolerancia. El cuadro 9 resume las principales directrices que se deben seguir al cambiar de tratamiento antirretrovírico.

INFECCIÓN AGUDA POR VIH

Se calcula que un 50 a 90% de los pacientes con infección aguda por VIH presentan síntomas de síndrome retroviro agudo, lo cual permite identificarlos como candidatos al tratamiento precoz. Sin embargo, en muchos casos la infección aguda no es identificada en el ámbito de la atención primaria debido a su semejanza con la gripe y otras enfermedades comunes. La sospecha debe ser confirmada mediante pruebas de laboratorio apropiadas (prueba de ELISA para anticuerpos, seguida de una prueba de confirmación) (AI). Hay datos preliminares que indican que el tratamiento de la infección aguda con regímenes combinados tiene efectos beneficiosos sobre los marcadores de la progresión de la enfermedad y el desenlace clínico. Teóricamente, dicho tratamiento podría proporcionar varios beneficios:

- Supresión del brote inicial de replicación vírica y reducción de la magnitud de la diseminación del virus por el organismo.
- Disminución de la gravedad de la enfermedad aguda.

CUADRO 9. Directrices para el cambio de régimen anti-retrovírico ante la sospecha de fracaso del tratamiento

Criterios para cambiar de tratamiento: reducción subóptima de la carga vírica plasmática tras el inicio del tratamiento, reaparición de la viremia tras su supresión a niveles indetectables, aumento significativo de la viremia con respecto a su nivel máximo de supresión y disminución del recuento de linfocitos T CD4⁺.

Cuando la decisión de cambiar de tratamiento se base en la determinación de la carga vírica, es preferible su confirmación mediante la repetición de la prueba.

Se debe distinguir entre la necesidad de cambiar de tratamiento por incumplimiento del mismo o intolerancia a los fármacos y por fracaso en la consecución del objetivo de lograr una supresión mantenida de la replicación del virus. En el primer caso se pueden cambiar únicamente los fármacos responsables del incumplimiento o la intolerancia.

En general no se debe cambiar o añadir solo un fármaco en caso de fracaso de un tratamiento. Es importante usar al menos dos fármacos nuevos y es preferible usar un régimen completamente nuevo con al menos tres fármacos. Si las pruebas de susceptibilidad muestran resistencia a un solo fármaco de un régimen combinado, es posible cambiar únicamente ese fármaco, aunque esta estrategia todavía no ha sido validada clínicamente.

En muchos pacientes las opciones de nuevos regímenes con la potencia deseada son limitadas y en tal caso puede ser preferible seguir con el mismo régimen, siempre que proporcione una supresión parcial del virus.

En algunos casos, debido a problemas de toxicidad, intolerancia o incumplimiento, puede estar justificada la administración de regímenes que no se consideran óptimos para el tratamiento inicial.

Aunque hay poca experiencia con los regímenes consistentes en la combinación de dos IP o IP e INNTI, pueden ser alternativas válidas en pacientes con pocas opciones debido a problemas de intolerancia o resistencia.

Hay escasa información sobre la utilidad de volver a administrar un fármaco que el paciente ya ha recibido anteriormente. En tal caso pueden ser útiles las pruebas de resistencia.

En caso de fracaso del ritonavir o del indinavir se debe evitar cambiar uno por el otro, debido a la alta probabilidad de resistencia cruzada. Lo mismo se puede decir de los INNTI.

La decisión de cambiar de tratamiento y la elección del nuevo régimen deben ser hechas por médicos con considerable experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

- Disminución de la carga vírica inicial, que puede influir sobre la velocidad de progresión de la enfermedad.
- Reducción de la tasa de mutación del virus debido a la supresión de su replicación.
- Reducción del riesgo de transmisión del virus.
- Conservación de la función inmunitaria.

Sin embargo, no hay que olvidar que todas estas consideraciones son teóricas y que, junto a los potenciales beneficios, también hay riesgos: efectos

adversos sobre la calidad de vida producidos por el tratamiento, aparición de resistencia en caso de que el tratamiento no suprima eficazmente la replicación vírica y posible necesidad de seguir con el tratamiento de forma indefinida.

¿Quién debe ser tratado?

A pesar de lo anterior, la mayoría de los expertos son partidarios del tratamiento en todos los pacientes que muestren signos de laboratorio de infección aguda (AII): ARN del VIH detectable en el plasma mediante pruebas sensibles, como la RT-PCR, y pruebas de anticuerpos negativas o indeterminadas. Cuando no se pueda proceder a la detección del ARN del virus, la determinación del antígeno p24 puede ser una alternativa útil, aunque su negatividad no descarta la infección aguda. Cuando haya un alto grado de sospecha de infección aguda, se debe investigar la presencia de ARN del virus (BII) y el diagnóstico debe ser corroborado por pruebas de confirmación.

Muchos expertos también son partidarios de considerar la posibilidad de instaurar el tratamiento en pacientes en los que haya pruebas de que la seroconversión ha ocurrido en los 6 meses anteriores (CIII). Si se cree que la infección es reciente pero no se puede demostrar cuándo ocurrió, se deben seguir las mismas normas que en pacientes con infección establecida (CIII). No se debe instaurar el tratamiento mientras no se haya demostrado la infección, a no ser en el caso de la profilaxis postexposición.

El régimen terapéutico

Una vez que el médico y el paciente hayan decidido instaurar el tratamiento, el objetivo de este debe consistir en suprimir la carga vírica a niveles indetectables (AIII). No hay datos suficientes para hacer recomendaciones firmes acerca de los fármacos, pero en general se deberían utilizar combinaciones similares a las empleadas en la infección establecida, aunque se reconoce que no están exentas de inconvenientes que el paciente debe conocer antes de tomar la decisión de recibir tratamiento. No se consideran apropiados los regímenes con los que no sea de esperar una supresión máxima de la replicación del virus (EIII).

Seguimiento del paciente

Las determinaciones de la carga vírica plasmática y del recuento de LT CD4⁺ deben seguir la misma pauta que en los demás pacientes, estos es,

al comenzar el tratamiento, 4 semanas después, y cada 3 a 4 meses a partir de entonces (AII).

Duración del tratamiento

Muchos expertos creen que, una vez iniciado, el tratamiento debería seguir de forma indefinida, puesto que se ha demostrado la reaparición o aumento de la viremia tras su interrupción (CII).

CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO EN ADOLESCENTES INFECTADOS POR VIH

Los adolescentes que han adquirido la infección por vía sexual o por consumo de drogas parenterales siguen un curso clínico más similar al de los adultos que al de los niños, mientras que los infectados en el período perinatal o por productos sanguíneos contaminados durante la infancia tienen un curso clínico distinto y característico. En la actualidad, la mayoría de los adolescentes adquirieron la infección por vía sexual durante la adolescencia y se encuentran en fases relativamente poco avanzadas.

Se recomienda que las dosis de las medicaciones utilizadas para tratar la infección por VIH y las infecciones oportunistas se basen en los estadios de Tanner y no en la edad. En los estadios de Tanner I y II se deben utilizar dosis pediátricas y en el estadio V dosis de adultos. En los estadios intermedios (III y IV) se pueden utilizar unas u otras y es necesario vigilar estrechamente tanto la eficacia como la toxicidad.

CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO EN EMBARAZADAS INFECTADAS POR VIH

El tratamiento antirretrovírico no se debe interrumpir en las embarazadas, a no ser que el riesgo de efectos adversos supere los beneficios esperados. El tratamiento recomendado es similar al de cualquier adulto. Además, para reducir el riesgo de transmisión perinatal, se recomienda en todas las embarazadas el tratamiento trifásico con zidovudina, consistente en su administración a la madre por vía oral desde la semana 14 de la gestación hasta el final del embarazo y por vía intravenosa durante el parto, y en su administración al recién

nacido durante las primeras 6 semanas de vida. Este régimen reduce el riesgo de transmisión perinatal en cerca de un 66%.⁵

SYNOPSIS

Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents

This document presents the most recent update of recommendations from the Department of Health and Human Services of the United States of America concerning the antiretroviral treatment of adolescents and adults who are infected with human immunodeficiency virus (HIV). Among the subjects covered in the document are assessment tests for the viral load, the CD4⁺ T cell count, and resistance to antiretrovirals; when to begin treatment and with which drugs; when to change treatment and the therapeutic options in that situation; aspects of treating adolescents and pregnant women; treatment adherence; and the drugs' principal side effects. Treatment is indicated for all patients with acute HIV infection, in those who have seroconverted in the preceding 6 months, and in symptomatic patients. With asymptomatic patients, the need for treatment depends on several real or potential risks and benefits. Treatment is usually indicated for asymptomatic individuals with CD4⁺ T cell counts of < 350/mm³ or with plasma HIV RNA > 55 000 copies/mL with the reverse transcriptase polymerase chain reaction test. Once treatment has begun, goals should include a maximum and durable suppression of the viral load, restoring or maintaining immune function, improving the quality of life, and reducing HIV-related morbidity and mortality. Treatment results are assessed mainly in terms of the plasma HIV RNA level, which should be undetectable (< 50 copies/mL) after 4 to 6 months of treatment. Treatment failure after that period of time can be due to poor treatment adherence, drugs being incompletely suppressive, viral resistance, or other poorly known factors. Treatment should be changed if it fails despite good adherence. This change should be based on a complete analysis of the patient's therapeutic history and on the results of resistance tests.

⁵ Para más información sobre el tratamiento antirretrovírico en embarazadas y la prevención de la transmisión perinatal del VIH, véase el documento "Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States", disponible en http://www.hivatis.org/guidelines/perinatal/May03_01/PerinatalMay04_01.pdf, o Rev Panam Salud Publica 2001;9(5):345-354.