



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TEMA:

CUANDO, PORQUE Y QUE UTILIDAD TIENE EL INICIAR TRATAMIENTO
RETROVIRAL EN PACIENTES CON PRIMOINFECCION POR VIH, COMBINACIONES
RETROVIRALES

TRABAJO PRÁCTICO DEL EXAMEN COMPLEXIVO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR:

VILLAVICENCIO MONTAÑO KLEBER EDUARDO

MACHALA - EL ORO

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, VILLAVICENCIO MONTAÑO KLEBER EDUARDO, con C.I. 0706026796, estudiante de la carrera de CIENCIAS MÉDICAS de la UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, en calidad de Autor del siguiente trabajo de titulación CUANDO, PORQUE Y QUE UTILIDAD TIENE EL INICIAR TRATAMIENTO RETROVIRAL EN PACIENTES CON PRIMOINFECCION POR VIH,COMBINACIONES RETROVIRALES

- Declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional. En consecuencia, asumo la responsabilidad de la originalidad del mismo y el cuidado al remitirme a las fuentes bibliográficas respectivas para fundamentar el contenido expuesto, asumiendo la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera EXCLUSIVA.

- Cedo a la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA de forma NO EXCLUSIVA con referencia a la obra en formato digital los derechos de:
 - a. Incorporar la mencionada obra al repositorio digital institucional para su democratización a nivel mundial, respetando lo establecido por la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), la Ley de Propiedad Intelectual del Estado Ecuatoriano y el Reglamento Institucional.

 - b. Adecuarla a cualquier formato o tecnología de uso en internet, así como incorporar cualquier sistema de seguridad para documentos electrónicos, correspondiéndome como Autor(a) la responsabilidad de velar por dichas adaptaciones con la finalidad de que no se desnaturalice el contenido o sentido de la misma.

Machala, 13 de diciembre de

VILLAVICENCIO MONTAÑO KLEBER EDUARDO
C.I. 0706026796

Machala, 7 de octubre del 2015

CERTIFICAMOS

Que el señor Kleber Eduardo Villavicencio Montaña, es autor del presente trabajo de titulación: **“CUANDO, PORQUE Y QUE UTILIDAD TIENE EL INICIAR TRATAMIENTO RETROVIRAL EN PACIENTES CON PRIMOINFECCION POR VIH, COMBINACIONES RETROVIRALES”** la cual fue revisada y corregida, por lo que se autorizó la impresión, reproducción y presentación a los tribunales correspondientes.

Dr. Arciniega Jacome Luis Alonso
C.I.1000723096

Dr.Chiliquinga Villacis Sixto Isaac
C.I.0910156033

Dr.Santillan Samaniego Maria Del Carmen
C.I.0902882521

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a dios en primer lugar por permitirme llegar a cumplir uno de mis objetivos a mis podres por brindarme el apoyo incondicional a lo largo de mi vida, a mis hermanos y amigos por ayudarme con sus consejos, a mis hijas porque son el motor de impulso para día a día ir mejorando y a todos mis allegados por ayudarme moralmente a cumplir con este objetivo.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por ser un pilar fundamental en mi vida y mi primera escuela

A mis hermanos por brindarme apoyo incondicional en mis decisiones

A mis hijas por ayudarme a ser día a día hombre de bien y mejorar en todos los aspectos

A mis maestros que me transmitieron sus conocimientos y sus virtudes

RESUMEN

El objetivo de esta investigación es ver cuándo, porque y qué utilidad tiene el iniciar tratamiento retroviral en pacientes con primo infección por VIH, combinaciones retrovirales. El iniciar antes o después el tratamiento retroviral puede cambiar de forma sustancial el tiempo de exposición a los fármacos y obviar los efectos de la terapia por tal motivo se han establecido guías clínicas para el inicio de tratamiento retroviral. En el otro lado hay que poner el riesgo de progresión a sida o muerte que pueda acarrear el retraso del tratamiento. Los estudios que han evaluado la eficacia del tratamiento retroviral en pacientes con infección por el VIH aguda (diagnosticados antes de la seroconversión) o reciente (de duración inferior a seis meses) no han demostrado beneficios clínicos ni inmunológicos fehacientes en relación a los pacientes no tratados. Desde las anteriores guías recomendaciones de GESIDA/PNS no ha habido cambios en lo que se refiere a nuevos fármacos. Se revisa el papel de las nuevas formulas de fármacos previamente disponibles, de las pautas con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de la retrotranscriptasa nucleósidos análogos y del uso reforzado de los inhibidores de la proteasa.

Palabra clave: Síndrome retroviral agudo, Tratamiento antirretroviral (TARV). Carga viral (CV).

SUMMARY

The objective of this research is to see when, why and what use is the start retroviral therapy in patients with HIV infection, combinations retrovirales. El start before or after retroviral treatment can substantially change the time of drug exposure and obviate the effects of therapy for this reason have been established clinical guidelines for initiating antiretroviral treatment. On the other side you put the risk of progression to AIDS or death that could lead to delayed treatment. D The recent studies have evaluated the efficacy of antiretroviral therapy in patients with acute HIV infection (diagnosed before seroconversion) or (less than six months) have not proven reliable clinical or immunologic benefits in relation to patients' treatments. From the above guidelines GESIDA / PNS there have been changes in regard to new drugs. The role of new drug formulas previously available: nucleoside reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nucleoside analog reverse transcriptase and reinforced use of protease inhibitors is reviewed.

Keyword: acute retroviral syndrome, antiretroviral therapy (ART). Viral load (VL).

INTRODUCCION

El tratamiento antirretroviral con las actuales terapias ha conseguido una importante baja de la mortalidad y la morbilidad en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. En estos últimos años han surgido importantes limitaciones como los efectos adversos, las dificultades del cumplimiento y el desarrollo de resistencias. Por otro lado, se ha evidenciado que con los fármacos actuales no es posible la erradicación del VIH, lo cual, junto a las limitaciones de aplicación en la clínica de otras estrategias como las interrupciones estructuradas de tratamiento plantean que el tratamiento retroviral hoy en día sea para toda la vida. En este contexto, el que un paciente inicie antes o después el tratamiento retroviral, representa cambiar el tiempo de exposición a los fármacos y, por lo tanto, bloquear al menos parcialmente estos inconvenientes. Esto debe evaluarse con el riesgo de progresión a sida o muerte que pueda conllevar iniciar el tratamiento retroviral más tardíamente. Desde las anteriores recomendaciones de GESIDA/PNS3 han publicado diversos estudios observacionales de cohortes que pueden ayudar a la toma de decisiones. Aunque no se han producido cambios en lo referido a la disponibilidad de nuevos fármacos, existen algunas aportaciones que deben ser incluidas dentro del tratamiento retroviral. Utilidad que tiene empezar la terapia que depende de varios factores que obligan a individualizar el tratamiento retroviral en cada paciente. Se analizan aquellos datos de mayor relevancia con respecto a cuándo, porque y qué utilidad tiene el iniciar tratamiento retroviral en pacientes con primo infección por VIH.

La pandemia de VIH/SIDA sigue en incremento, el número de casos estimados de personas con infección por VIH/ SIDA (VIH) a diciembre de 2007 llega a 33,2 millones en el mundo, de los cuales 2,5 millones son niños. En América Latina la epidemia ha ido aumentando progresivamente 1,6 millones de personas infectadas en la actualidad, 100.000 casos nuevos y 58.000 fallecidos el año 2007.¹

Pese a que la vía más segura de transmisión es la endovenosa, la principal vía de transmisión en el mundo es la sexual, con un aumento progresivo de la vía heterosexual, lo que explica que en la actualidad, 50% de la población infectada a nivel mundial sean mujeres. La distribución por sexo es similar en países de alta prevalencia del África sub Sahariana y del Caribe. Incluso en los países con patrón epidemiológico de distribución predominantemente homo/bisexual, también se observa una tendencia a aumentar a la feminización de la epidemia. En América del sur se observa un predominio hombre: mujer de 3:1 y continúa siendo muy importante la transmisión sexual entre hombres. La transmisión por drogas endovenosa está decreciendo en la región, especialmente en Argentina, en que disminuyó de 40%) a sólo el 5% de los casos nuevos de contagio por esta vía.¹

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se asocia en todas sus fases a una intensa replicación del virus, principalmente en células linfocitarias y macrófagos. Los mecanismos inmunológicos permiten neutralizar los nuevos viriones y regenerar las células inmunes que se destruyen aceleradamente, lográndose equilibrar la cantidad de virus circulante, la carga viral y el sistema inmunológico, medido habitualmente como recuento de CD4. De esta manera la persona infectada se mantiene sin síntomas (etapa A). Mientras tanto, después de un período variable de tiempo se rompe el equilibrio, la carga viral comienza a aumentar y los recuentos linfocitarios CD4 disminuyen progresivamente. El daño inmunológico permite la aparición de diversas infecciones, clásicas y oportunistas, y tumores con lo que se llega a las etapas B y C que se la clasifica como SIDA y a la muerte en un tiempo variable de no mediar tratamiento.¹ (Tabla 1)

El tratamiento antirretroviral con combinaciones de tres fármacos antirretrovirales suprime la replicación viral con lo que la carga viral se hace indetectable en la gran mayoría de los casos³, se recupera cualitativa y cuantitativamente la respuesta inmune⁴ y se reduce la morbilidad asociada, la progresión y la mortalidad por SIDA. Desafortunadamente no se logra erradicar el genoma viral de los tejidos de reservorio, debido a que durante los estadios primarios de la infección se establecen reservorios en el genoma de células latentes que persisten a pesar de la disminución intensa y duradera de la replicación viral.¹

Cuarenta a noventa por ciento de los pacientes que adquieren el virus de la inmunodeficiencia humana tienen, en un plazo de dos a seis semanas, manifestaciones clínicas diversas que, en su agrupación, se denominan **síndrome retroviral agudo**¹. Dentro de los primeros días de la adquisición del virus de la inmunodeficiencia humana ocurre una enfermedad transitoria, a veces, sintomática asociada a niveles altos de replicación del virus de la i inmunodeficiencia y a un rápido descenso de los linfocitos T CD4.²

Se denomina como infección aguda a la presencia de elevados niveles de carga viral en plasma en presencia de un Test de Elisa negativo y/o Western Blot negativos o indeterminados en marcando respuesta inmune humoral, mientras que la infección primaria incluye tener documentado un plasma libre de anticuerpos contra el virus al menos 6 meses antes, esto obviamente es un concepto más ampliado.²

Recalamos los síntomas más frecuentes: sudoración, fiebre, malestar general, mialgias, náuseas, diarrea, anorexia y faringitis no exudativa. Muchos pacientes notifican la presencia de fotofobia, cefalea, y meningismo. La mitad de ellos pueden tener exantema central, susceptible de ser maculopapular, similar a la roséola o urticariforme. Las biopsias cutáneas son inespecíficas, con infiltrados de células mononucleares en la dermis e infiltrados linfocíticos perivasculares. Una pequeña parte de enfermos presenta síntomas neurológicos además de meningitis linfocitaria, entre los que se encuentran la neuropatía periférica, encefalitis, polineuropatía ascendente.²

Respecto a los fenotipos, se evidencia la presencia de un patrón característico: inicialmente baja la cifra total de linfocitos, incluidos los CD8 y CD4, al cabo de algunas semanas los linfocitos CD8 y CD4 empieza a aumentar, el crecimiento del número de

células linfocíticas CD8 es más que el de los linfocitos CD4 y la proporción CD4/CD8 se invierte y permanece invertida toda la enfermedad aguda, debido sobre todo al exceso de células linfocitarias CD8.²

Hay diferentes reportes de beneficios clínicos de TAR tratados en infección primaria. Estas diferencias se pueden explicar por inicio antes o durante la seroconversión con reducción sostenida de la carga viral después que la TAR fue discontinuada, además hay una mejor función de células B y se disminuye el pool de clas T infectadas por VIH en estado de latencia. Está claro que se necesitan ensayos clínicos para determinar la relación costo beneficio del tratamiento. De momento sólo está destinado a subpoblaciones especiales².

En Chile la Guía Clínica 2013 sugiere que el tratamiento precoz de la infección aguda reduce el número de células infectadas, permitiendo a algunos pacientes mantener el control virológico en forma prolongada aunque se suspenda la terapia antiviral. Estos hallazgos no son absolutamente reproducibles y hay estudios que muestran rebote viral en la mayoría de los pacientes tratados precozmente en infección aguda, posterior a suspensión de terapia.²

El potencial beneficio del inicio precoz TAR en erradicar la infección, como se planteó en un inicio, no parece posible ya que la integración del virus a las células blanco es muy precoz en el curso de la infección aguda. Otra de las ventajas teóricas de un tratamiento precoz es la posibilidad de retardar la progresión de la enfermedad, al establecer un nivel de carga viral más bajo que sin tratamiento y por tanto, una menor declinación del recuento de CD4.²

La mayor parte de las veces el cuadro no es reconocido como tal, pero eso está en disminución y se sospecha con mayor frecuencia. Por otra parte, se puede diagnosticar oportunamente con técnicas diferentes a los exámenes serológicos tradicionales.¹ Adicionalmente, dada la mayor frecuencia de tamizaje de infección por VIH, también hay un creciente número de personas en quienes, con o sin síndrome retroviral agudo, se puede documentar una seroconversión reciente, inferior a seis meses. Se planteó inicialmente el potencial beneficio de iniciar TAR en estas personas con el objetivo de erradicar la infección, lo que se probó imposible. Posteriormente se ha planteado que un tratamiento precoz podría retardar la progresión al establecer un nivel de replicación viral y de C V más bajo que sin tratamiento y por tanto, una menor declinación del recuento de

CD4.¹

Recientemente se ha descrito que la infección por VIH produce una depleción precoz e irreversible del tejido linfoide del tubo digestivo (GALT) que permite la translocación de productos bacterianos y la activación del sistema inmune que conduce a la depleción de linfocitos CD4 circulantes. El inicio de la TAR antes de la destrucción del GALT podría tener por tanto consecuencias beneficiosas.¹

Sin embargo, los beneficios a largo plazo del tratamiento de la infección primaria no han sido probados y no hay consenso en iniciar TAR en este contexto, por lo que, en general, se recomienda hacerlo solamente en el marco de ensayos clínicos que agreguen más información sobre el eventual beneficio de esta intervención. Se ha planteado que en pacientes con documentación serológica o virológica de infección por VIH y síndrome retroviral agudo grave y prolongado o en aquellos con manifestaciones neurológicas significativas como parte de este cuadro se puede considerar el TAR tradicional.¹

En pacientes con recuentos CD4 persistentemente menores de 350 céls/mm³ luego de tres meses de evolución también se puede plantear el inicio de terapia. La duración del tratamiento en caso de implementarlo también ha sido materia de controversia, pero actualmente se considera que debe ser permanente.¹

- No se recomienda el inicio de TAR en la infección primaria en forma rutinaria (Nivel de evidencia DI).¹
- En casos excepcionales como los descritos se puede considerar el inicio de TAR, efectuando consejería adicional al paciente y solicitando su consentimiento informado (Nivel de evidencia: BI) ¹. De diagnosticarse, existe cierto consenso en comenzar el tratamiento de forma inmediata, aunque sean escasos los ensayos clínicos que demuestren un beneficio clínico a largo plazo aunque sean escasos los ensayos clínicos que demuestren un beneficio clínico a largo plazo. Los fundamentos teóricos que apoyarían este tratamiento precoz serían la menor diseminación del virus por el organismo, menor gravedad de la enfermedad aguda, prevención del daño inmunológico inicial y menor riesgo de transmisión del virus.³

Cuándo iniciar TAR

La decisión de inicio de un TARV debe basarse en cinco elementos: la presencia o ausencia de sintomatología relacionada con el VIH-1-2, el recuento de linfocitos CD4, la carga viral del ARN del VIH-1-2 en plasma, la presencia de comorbilidades y el riesgo de transmisión de la infección por el VIH.⁴ (Tabla 2)

- Linfocitos CD4 con menos de 200 células
- Linfocitos CD4 entre 200-350 células
- Mujeres embarazadas, independientemente del número de linfocitos CD4
- Pacientes con nefropatía por VIH
- Pacientes con coinfección VIH/virus de la hepatitis B o C
- Carga viral mayor de 100 000 UI, independientemente del número de linfocitos CD4
- Disminución rápida de linfocitos CD4 (más de 100 células por año)
- Riesgo elevado de enfermedad cardíaca
- Porcentaje de CD4: menos de 14
- Edad: más de 55 años
- En este caso siempre se trata de complementarlo con otro criterio
- Linfocitos CD4 +: más de 350 células y menos de 500.⁵

Los ARV son altamente eficaces en lograr CV indetectable, posibilitar la recuperación de los recuentos CD4 y de las funciones inmunes con lo que disminuyen significativamente la morbimortalidad por VIH/SIDA y mejoran la calidad de vida de los pacientes. Sus principales limitaciones son los efectos colaterales y la aparición de resistencia viral, lo que ha hecho recomendar en guías anteriores la postergación del inicio de la terapia hasta declinación de los recuentos CD4 a 200 o menos céls/mm³ o bien hasta la aparición de síntomas de inmunodeficiencia. Estudios recientes muestran un aumento progresivo de la eficacia y durabilidad de la supresión viral, junto con mejores perfiles de seguridad de las terapias. Además se cuenta con nuevos ARV que permiten suprimir eficazmente la replicación de virus resistentes a los ARV tradicionales y ha surgido evidencia del impacto de la TAR en comorbilidades específicas a niveles más altos de CD4.¹

El recuento de CD4 al inicio de la TAR es el factor individual más estrechamente asociado a progresión y muerte. La elevada tasa de progresión a SIDA y muerte en pacientes con recuentos CD4 menores de 200 céls/mm³ sin TAR y diferentes estudios de cohorte que muestran el impacto de las terapias en reducir la morbimortalidad en este grupo de pacientes constituyen evidencia suficiente para recomendar el inicio de TAR en pacientes con CD4 inferiores a 200 céls/mm³ y/o con síntomas de inmunodeficiencia. En el subgrupo de pacientes con recuentos inferiores a 100 céls/mm³ al inicio de la TAR, la mortalidad en TAR es aún mayor; sin embargo, una proporción significativa de estos pacientes logra una adecuada recuperación inmune y accede a los beneficios de largo plazo de la TAR.¹

La evidencia del beneficio de la TAR en pacientes con recuentos CD4 superiores a 200 céls/mm³ es, en general, menos sólida; sin embargo, estudios recientes, incluyendo uno que agrupó 13 cohortes europeas y norteamericanas, han demostrado menor mortalidad y riesgo de progresión a SIDA con el inicio de TAR con CD4 entre 200 y 350 céls/mm. En la Cohorte Chilena de SIDA, con 3.649 pacientes seguidos durante tres años se demostró un riesgo global de progresión a SIDA y muerte de 20% en pacientes que iniciaron TAR con recuentos CD4 inferiores a 100 céls/mm³; sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el riesgo de progresión y muerte entre pacientes asintomáticos que iniciaban TAR con CD4 entre 100 y 200 céls/mm³ y aquellos que lo hacían con recuentos mayores a 200 céls/mm³. El estudio SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*) demostró, con un diseño prospectivo y randomizado, que el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo que difería el inicio de TAR hasta que los recuentos CD4 cayeran por debajo de 250 céls/mm³ presentaba mayor mortalidad que el que iniciaba con CD4 mayores de 350 céls/mm. En la actualidad, diferentes guías clínicas recomiendan el inicio de TAR con recuentos CD4 inferiores a 350 céls/mm³, reconociendo que el beneficio de la TAR en pacientes que inician con CD4 entre 200 y 350 céls/mm³ es menos marcado y la evidencia menos sólida, que en aquellos que lo hacen con menos de 200 céls/mm³. Cabe destacar que más importante para el éxito de la TAR es, sin embargo, el diagnóstico oportuno de la infección por VIH para evitar casos de infección avanzada, sintomática etapa C y/o con CD4 menores a 100 céls/mm³ que se asocian a elevadas tasas de

progresión a SIDA y mortalidad en TAR, lo que está todavía lejos de lograrse en Chile y en países desarrollados¹.

Las bajas tasas de progresión a SIDA sin TAR con CD4 superiores a 350 céls/mm³ no justifican, en general, el inicio de TAR en estos pacientes; sin embargo, existe evidencia reciente de reducción del riesgo de muerte con el inicio del tratamiento con recuentos CD4 entre 350 y 500 céls/mm³.¹

Si bien la reducción de la mortalidad por VIH/SIDA se debe principalmente a la disminución de eventos de SIDA en pacientes con recuentos CD4 bajo 200 céls/mm³ que inician TAR, ha aumentado la importancia relativa de otras patologías entre las causas de muerte. En pacientes con recuentos CD4 entre 200 y 350 céls/mm³, los eventos no oportunistas sobrepasan largamente las enfermedades oportunistas definitorias de SIDA. Estudios observacionales con elevado número de pacientes y seguimientos prolongados han reportado mayor incidencia de varios tipos de cáncer estudiados en comparación con personas sin infección por VIH. La supresión viral con el inicio de TAR podría reducir el riesgo de linfoma en pacientes con CD4 mayores de 200 céls/mm³. El estudio SMART confirmó en forma prospectiva que menos de 10% de las muertes en pacientes con infección por VIH se debieron a progresión a SIDA predominando la mortalidad por cáncer, enfermedades hepáticas y eventos cardiovasculares en pacientes con interrupciones de terapia en rangos altos de CD4.¹

Diferentes estudios han demostrado el impacto directo del VIH en los marcadores de inflamación, coagulación y activación endotelial, como asimismo en el grosor de la íntima arterial. El inicio de TAR controla estas alteraciones reduciendo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares, a pesar del impacto de algunos ARV en el síndrome metabólico¹. La recuperación inmunológica que se logra al suprimir la replicación viral se acompaña de un aumento en los recuentos de linfocitos CD4 circulantes. Los pacientes que inician TAR con recuentos CD4 más altos alcanzan recuentos CD4 finales más elevados; sin embargo, la velocidad de recuperación es similar en todos los grupos y los beneficios clínicos de la TAR se observan aún con aumentos modestos de los recuentos CD4, en la medida que se logre la supresión completa de la replicación viral.¹

La disponibilidad de ARV de mayor eficacia va acompañada de dosificaciones más convenientes y de menos efectos colaterales. A pesar de ello, la toxicidad de corto y largo plazo continúa siendo la principal causa de término de TAR en estudios de cohorte extranjeros y en la Cohorte Chilena de SIDA. El temor a la toxicidad acumulativa de los ARV fue un argumento para diferir el inicio de TAR; sin embargo, se ha demostrado riesgo similar e incluso menor para algunas toxicidades de largo plazo como anemia, neuropatía periférica y redistribución grasa con inicio de TAR con CD4 mayores de 200 céls/mm³ respecto de los pacientes que la inician con CD4 menores de 200 céls/mm³.¹

La TAR ha demostrado, además, una relación costo-efectividad superior a la de varias intervenciones terapéuticas con un aumento en la expectativa de vida de los pacientes en TAR superior a 13 años. También se debe tener en cuenta el potencial impacto beneficioso del inicio de TAR en el riesgo de transmisión del VIH.¹

Finalmente, el inicio de TAR con frecuencia se difiere frente a enfermedades oportunistas activas por la posibilidad de exacerbar las manifestaciones inflamatorias de la enfermedad como consecuencia de la reconstitución inmune. Un estudio reciente ha demostrado, sin embargo, que el inicio de TAR dentro de las dos semanas siguientes al diagnóstico de una infección oportunista se asocia a menor incidencia de progresión y muerte en TAR, sin aumentar el riesgo de toxicidad o síndrome de reconstitución respecto del inicio diferido después de cuatro semanas desde la infección. Esta evidencia requiere confirmación por cuanto se trata de un número relativamente pequeño de pacientes y sólo involucra algunas patologías oportunistas.¹

En resumen, la mayor eficacia y seguridad de las terapias antirretrovirales actuales, el menor riesgo de resistencia y la existencia de nuevas opciones de tratamiento para pacientes con fracaso, la menor toxicidad de los ARV con CD4 más altos, la reducción del riesgo de cáncer, eventos cardiovasculares y, eventualmente de eventos de SIDA y mortalidad, son factores que hacen aconsejable el inicio más precoz de TAR en pacientes con infección por VIH en control. Se debe, además, hacer esfuerzos por el diagnóstico oportuno de la infección por VIH para evitar el inicio de TAR en estadios extremadamente avanzados de la enfermedad con el consiguiente riesgo de progresión y muerte pese a

TAR.¹Se recomienda el inicio de TAR a todos los adultos con infección crónica VIH que presentan alguna de las siguientes situaciones:

- Enfermedad oportunista de etapa C, independientemente del recuento de CD4 (Nivel de evidencia: All). En esta Guía se incluye la tuberculosis pulmonar como enfermedad C que amerita inicio de TAR.¹
- En pacientes asintomáticos o con manifestaciones de etapa B que tengan recuentos de linfocitos CD4 menores de 350 céls/mm³ (Nivel de evidencia: AI). Con recuentos de CD4 entre 200 y 350 céls/mm³ se debe contar con dos mediciones consecutivas bajo 350 céls/mm³ (estas mediciones se deben realizar con un mes de diferencia) mientras que con recuentos inferiores a 200 céls/mm³ basta con una determinación (Nivel de evidencia: Bill).¹
- Los pacientes con CD4 menor de 200 céls/mm³ deben además iniciar profilaxis de la neumonía por *Pneumo-cystisjiroveci* con cotrimoxazol o dapsonay mantenerla hasta que el recuento CD4 supere las 200 céls/mm³ y la CV sea indetectable (Nivel de evidencia: AI).¹
- En los pacientes con CD4 menor de 100 céls/mm³, que son aquellos que presentan el mayor riesgo de progresión y muerte, la TAR con esquema de primera línea debe iniciarse precozmente (dentro de siete días desde la indicación médica) (Nivel de evidencia: All). Si los recuentos CD4 son inferiores a 50 céls/mm³, se debe iniciar, además de la profilaxis de *P. jiroveci*, profilaxis de infección por micobacterias atípicas con azitromicina (Nivel de evidencia: All).¹

En el año 1987, sólo seis años después de la aparición de los primeros casos de sida, se aprobó el uso clínico de zidovudina (ZDV) para el tratamiento de la infección por el VIH. A este primer fármaco antirretroviral (FARV) le siguieron otros inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) que primero en monoterapia y más tarde en combinaciones dobles fueron utilizados a lo largo del siguiente decenio. No obstante, ambas estrategias terapéuticas fracasaron debido al rápido desarrollo de mutaciones de resistencia frente a estos FARV y no fue hasta el año 1996 cuando con la adición de un inhibidor de la proteasa (IP) a una pareja de ITIAN, se logró suprimir de forma eficaz y

duradera la replicación del VIH. Por ello, a esta combinación de FARV y poco después a la formada por dos ITIAN y un inhibidor de la transcriptasa inversa no-análogo de nucleósidos (ITINN) se les denominó “tratamiento antirretroviral de gran eficacia” (TARGA), al que en adelante llamaremos simplemente tratamiento antirretroviral (TAR). Con posterioridad, numerosos estudios y la práctica clínica acumulada han confirmado que el TAR, si se utiliza adecuadamente, puede mantener suprimida la replicación viral de forma indefinida, impidiendo que se desarrollen mutaciones de resistencia frente a los FARV. Este beneficio virológico se asocia con una mayor o menor repoblación de linfocitos T CD4⁺ y con una importante reducción de la morbi-mortalidad relacionada con la infección por el VIH.⁶ (Tabla 3,4,5)

Combinaciones recomendadas

- Un inhibidor de la retrotranscriptasa (no análogo) y 2 inhibidores de la retrotranscriptasa (nucleósidos análogos).⁵
- Un inhibidor de proteasas y 2 inhibidores de la retrotranscriptasa (nucleósidos análogos).⁵

El profesional sanitario tiene tres responsabilidades con respecto a la infección aguda: detección; prevención secundaria, que en algunos casos debe incluir la notificación a la pareja (y posiblemente la profilaxis postexposición con antirretrovirales) e iniciación del tratamiento antirretroviral, si está indicado de acuerdo a lo estudiado.⁷

Conclusión.

En relación a estas etapas de la infección, aún no se dispone de resultados de ensayos clínicos comparativos y aleatorizados de un tamaño muestral adecuado. Los estudios de cohortes que han evaluado la eficacia del TAR en pacientes con infección por el VIH aguda (diagnosticada antes de la seroconversión) o reciente (de duración inferior a seis meses) no han mostrado beneficios clínicos ni inmunológicos fehacientes en relación a los pacientes no tratados. Todo lo más, algunos de ellos han constatado un descenso del set point de la CVP o determinadas mejoras inmunológicas de escasa relevancia. Por ello y aunque algunas directrices sobre TAR dejan la decisión de tratar a criterio del clínico, la recomendación más extendida en la actualidad es no iniciarlo durante las etapas de infección aguda o reciente.

Recomendaciones.

Se recomienda la postergación del inicio de la terapia a menos que éstas cursen con afectación grave de sistemas u órganos (SNC, corazón, hígado, etc), persistencia de los síntomas o caída de la cifra de linfocitos CD4+ por debajo de 350 o 200 linfocitos CD4+/ μ L. No se recomienda el inicio de TAR en la infección primaria en forma rutinaria (Nivel de evidencia DI). Sus principales limitaciones son los efectos colaterales y la aparición de resistencia viral. En las recomendaciones terapéuticas más recientes de la International Antiviral Society de los EE. UU., se indica que los posibles beneficios para la salud pública e individual pueden justificar el tratamiento de pacientes con infección aguda por VIH, especialmente si son sintomáticos.

BILIOGRAFIA

1. Guía Clínica. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. Rev. Chil. Infect. [Internet].2009.[Actualizado en 2010].[Citado 01/10/2015];38
Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182010000300013
2. Cortés Esteban.VIH: Infeccion aguda, pesquisa y manejo. Rev. Med. Clin. Condes.[Internet].2014.[Citado 01/10/2015];6
Disponible en:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=90360675&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=202&ty=0&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v25n03a90360675pdf001.pdf
3. Muñoz Pérez Miguel Ángel, Camacho Francisco. Actualización en el tratamiento de la infección VIH Interés para el dermatólogo. Actas Dermosifiliogr. [Internet].2000.[Actualizado en 2012].[Citado 01/10/2015];8
Disponible en:

[http://www.actasdermo.org/es/actualizacion-el-tratamiento-infeccion-vih-
/articulo/10021597/](http://www.actasdermo.org/es/actualizacion-el-tratamiento-infeccion-vih-/articulo/10021597/)

4. Miróa José M., Manzardoa Christian, Zamoraa Laura, Pumarolab Tomas, Herrerasc Zoe, Gallart Teresa. Manejo clínico de la infección aguda y crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana antes del inicio del tratamiento antirretroviral. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* [Internet]. 2011. [Citado 01/10/2015]; 14
Disponibile en:
[http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-
28-articulo-manejo-clinico-infeccion-aguda-cronica-90053444](http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-manejo-clinico-infeccion-aguda-cronica-90053444)
5. Lamotte Castillo José Antonio. Infección por VIH/sida en el mundo actual. *MEDISAN.* [Internet]. 2014. [Citado 01/10/2015]; 21
Disponibile en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192014000700015&script=sci_arttext
6. Lozano Fernando, Domingo Pere. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* [Internet]. 2011. [Citado 01/10/2015]; 11.
Disponibile en:
[http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-
28-articulo-tratamiento-antirretroviral-infeccion-por-el-90021249](http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-tratamiento-antirretroviral-infeccion-por-el-90021249)
7. Cohen M.S., Shaw G.M., McMichael A.J., Haynes B. Infección aguda por VIH-1. *IntraMed.* [Internet]. 2012. [Citado 01/10/2015]; 2
Disponibile en:
<http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=71186>

ANEXOS

Tabla 1. Número de células y características clínicas para la definición de caso sida (1993)

Categorías según el número de CD4	Categorías clínicas		
	A	B	C (sida)
1. Más de 500/mm ³ (> 29 %)	A ₁	B ₁	C ₁
2. 200 – 499/mm ³ (14 – 28 %)	A ₂	B ₂	C ₂
3. Menos de 199/mm ³ (< 14 %)	A ₃	B ₃	C ₃

Tabla 2. Tratamiento antirretroviral y profilaxis de las infecciones oportunistas y periodicidad de los controles

Linfocitos CD4+/μl	Tratamiento antirretroviral ^a	Profilaxis primaria y secundaria ^d	Periodicidad de los controles
>500	Diferir en general. Considerar el TARV en determinadas situaciones clínicas o analíticas ^b	Vacunación para neumococo (repetir a los 5 años), gripe (anual), Hepatitis A y B ^e . Quimioprofilaxis TBC si PPD+ o pruebas detección gamma-interferón son + ^f	Cada 4-6 meses
351-500	Recomendar TARV en general salvo en determinadas situaciones clínicas o analíticas ^c	Mismas profilaxis que para pacientes con linfocitos CD4>500/mm ³	Cada 3-6 meses ⁱ
200-350	Recomendar TARV	Mismas profilaxis que para pacientes con linfocitos CD4 > 500/mm ³	
<200	Recomendar TARV	Mismas profilaxis que para pacientes con linfocitos CD4 > 500/mm ³ y PP para <i>P. jiroveci</i> con cotrimoxazol (960 mg/día 3 días/semana) ^g PS de las IO que haya tenido Mantener de forma indefinida las profilaxis mientras el paciente no tenga criterios de retirada con TARV ^h	

Fuente: Panel de Expertos de Grupo de Estudio del Sida y Plan Nacional sobre el Sida (GESIDA/PNS)^{7,33} y Kaplan JE³⁴.

TABLA 3. Nucleósidos análogos y mecanismo de acción en general

Medicamentos	Presentación	Dosis	Efectos secundarios
Zidovudina (AZT) Retrovir	Cápsulas de 100 y 300 mg, ámpulas de 10 mg/mL y jarabe de 50 mg por 5mL	1 cápsula 300 mg/cada 12 horas	Supresión de la médula ósea con anemia y neutropenia, intolerancia gastrointestinal, cefalea y miopatía
Didanosina (DDI) Videx	Tabletas masticables de 125, 200, 250 y 400 mg	200 mg 2 veces al día, media hora antes de comida o 2 horas después de esta	Pancreatitis, neuropatía periférica, náuseas y diarreas
Zalcitabina (DDC)	Tabletas (0,375 y 0,750 mg)	1 tableta cada 8 horas	Neuropatía periférica y estomatitis
Stavudine (D4T) Zerit	Cápsulas 15, 20, 30 y 40mg	Más de 60 kg (40 mg 2 v/día) y menos de 60 kg (30 mg, 2 veces al día)	Neuropatía periférica, lipoatrofia, pancreatitis y acidosis láctica
Lamivudine (3TC) Epivir	Tabletas 150 mg y jarabe (10 mg/mL)	150 mg 2 v/día o 300 mg/día y jarabe 2 mg/kg 2 v/día	Tiene escasos efectos secundarios
Abacavir (ABC) Ziagen	Tabletas 300 mg Solución oral 10 mg/mL	300 mg 2 v/día o 600 mg 1 vez/día juntas	Fiebre, exantema cutáneo, náuseas, vómitos, acidosis láctica, esteatosis hepática
Emtricitabina (EMTRIVA), también se conoce como Truvada (combina Enofovir más Emtricitabina)	Cápsulas de 200 mg	200 mg/día	Mínima toxicidad e hiperpigmentación cutánea

TABLA 4. Nucleósidos no análogos y mecanismo de acción en general

Medicamentos	Presentación	Dosis	Efectos secundarios
Nevirapine (Viramune)	Tabletas de 200 mg Jarabe 50 mg/5mL	1 tab/día x 14 días, luego 1 tableta 2 veces/día	Erupción cutánea, hepatitis, elevación de las transaminasas
Delavirdine (Rescriptor)	Tabletas de 100 y 200 mg	400 mg 3 veces/día	Erupción, cefalea e incremento de las transaminasas
Efavirenz (Sustiva)	Cápsulas de 50, 100 y 200 mg	600 mg/día (una sola dosis al acostarse)	Mareos, insomnio, trastornos de la concentración, erupción y dislipemia
Etravirina (Intence)	Tabletas de 100 y 200 mg	200 mg, 2 veces al día (ingerir con alimentos)	Erupción cutánea, reacción de hipersensibilidad, insuficiencia hepática y náuseas
Rilpivirine (Edurant)	Tableta de 25 mg	25 mg/día	Erupción cutánea, depresión e insomnio

TABLA 5. Grupos de medicamentos con mayor efecto terapéutico y supresor inhibidores de proteasas

Medicamentos	Presentación	Dosis	Efectos secundarios
Indanavir (Crixiván)	Cápsulas de 200 y 400 mg	400 mg cada/8 h	Nefrolitiasis, intolerancia gastrointestinal, hiperlipidemia, hiperglucemia, posible incremento del sangrado
Nelfinavir (Viracept)	Tabletas de 250 mg y polvo de 50 mg	750 mg c/8 h o 1250 mg c/12 h	Diarreas, hiperglucemia, hiperlipidemia, lipodistrofia y elevación de la transaminasa sérica
Ritonavir (Norvir)	Cápsulas de 100 mg y jarabe (600 mg/7,5 mL)	100-400 mg 2 v/día (como booster de otro inhibidor de proteasa, no como medicamento aislado)	Intolerancia gastrointestinal, parestesia, hepatitis, astenia y disgeusia
Amprenavir (Agenerase)	Tabletas de 100 y 150 mg y jarabe (15 mg/mL)	1 200 mg, 2 veces/día	Intolerancia gastrointestinal, exantema cutáneo, parestesia oral, aumentan las pruebas de función hepática
Squinavir (Fortovase)	Cápsulas (gel blando) 200 mg	1 200 mg, 3 veces/día	Intolerancia gastrointestinal, dolor abdominal, cefalea e incremento de la transaminasa

TABLAS DE NIVELES DE EVIDENCIAS

Grado de evidencia	Tipo de diseño de investigación
I	Evidencia obtenida de un meta-análisis o de al menos un estudio randomizado controlados
II	Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado no randomizado con resultados de laboratorio
III	Evidencia obtenida de expertos, opinión y/o experiencia clínica de autoridades reconocidas

Grado de recomendación	Fortaleza de las recomendaciones
A	Evidencia fuerte a favor
B	Evidencia moderada a favor
C	Opcional
D	No debe ofrecerse en forma rutinaria
E	No debe usarse bajo ninguna condición