

Área Enfermedades Infecciosas

Atención farmacoterapéutica al paciente con infección por VIH

Autor: Luis Ortega Valín

Servicio de Farmacia Hospitalaria

Complejo Asistencial de León

Basada en el capítulo 134 de Dipiro JT et al. Pharmacotherapy:
A Pathophysiologic Approach, 8e

INTRODUCCIÓN

- El VIH es responsable de una de las grandes pandemias de la Humanidad, con un elevadísimo impacto en morbi-mortalidad.
- La transmisión vía sexual y parenteral, así como la imposibilidad de erradicar la infección han supuesto una estigmatización de los pacientes, con sus consecuencias en salud.
- La enorme inversión en investigación y prevención han conseguido que a nivel mundial el impacto de la infección revierta, y en países desarrollados pueda considerarse una enfermedad crónica.
- Los tratamientos farmacológicos son la clave de este éxito, si bien son complejos y costosos. Su manejo requiere conocimientos y experiencia, así como una constante actualización.
- Interacciones, toxicidades a corto y largo plazo, modificaciones en el estilo de vida, resistencias, impacto económico son elementos limitantes inherentes a los tratamientos.

EPIDEMIOLOGÍA

- La transmisión del VIH se produce por vía sexual, parenteral y perinatal (vertical).
- La probabilidad oscila del 0,1%-3% vía anal, y se reduce al 0,2% vía vaginal. El preservativo reduce notablemente el riesgo, además de prevenir las ETS.
- La parenteral se produce sobre todo en usuarios de drogas por vía parenteral. Accidentalmente puede haber contacto con el VIH en profesionales (exposición ocupacional).
- Las medidas dirigidas a evitar el abuso de drogas y el uso de material estéril han sido muy eficaces en reducir las nuevas infecciones por esta vía.
- La transmisión vertical alcanza un 25% si no hay tratamiento.
- La lactancia puede transmitir el VIH, con una frecuencia estimada del 4-16%, por lo que está contraindicada.

EPIDEMIOLOGÍA

- Se calcula que un 25% de infectados desconocen su situación, lo que provoca una difusión de la infección. Debe facilitarse el acceso al diagnóstico precoz, para evitar la transmisión y el desarrollo de la enfermedad.
- Un 50% de nuevos diagnósticos presentan indicios de diagnósticos tardíos, lo que sugiere fomentar medidas dirigidas al diagnóstico precoz.
- En el mundo 34 millones de personas están infectadas. Se infectan al año más de 2 millones de personas, siendo la tendencia a disminuir. Las muertes, que superan 1,5 millones al año, también disminuyen. África es la región más afectada, con más del 60% de los casos.

EPIDEMIOLOGÍA

- **Datos de población afectada**
- En España hay entre 120.000 y 150.000 infectados, y se estima que el 25% lo desconoce. Se diagnostican más de 2500 casos al año, siendo más frecuente en varones (83%). La transmisión sexual entre varones supone un 54%, la heterosexual un 31% y en usuarios de drogas inyectadas un 5%.
- El 37% de nuevos diagnósticos fue en población inmigrante.
- El perfil de nuevos diagnósticos orienta hacia medidas dirigidas a la prevención en varones homosexuales y en población originaria de otros países.
- En España las enfermedades indicativas de sida son tuberculosis (28% de los casos), seguida de *Pneumocystis jirovecii* (23%) y candidiasis esofágica (13%).

EPIDEMIOLOGÍA

- Los pacientes infectados se clasifican según la siguiente tabla de estadios (CDCs)

TABLE 134-1 Surveillance Case Definition for HIV Infection among Adults and Adolescents (≥ 13 years) – United States, 2008

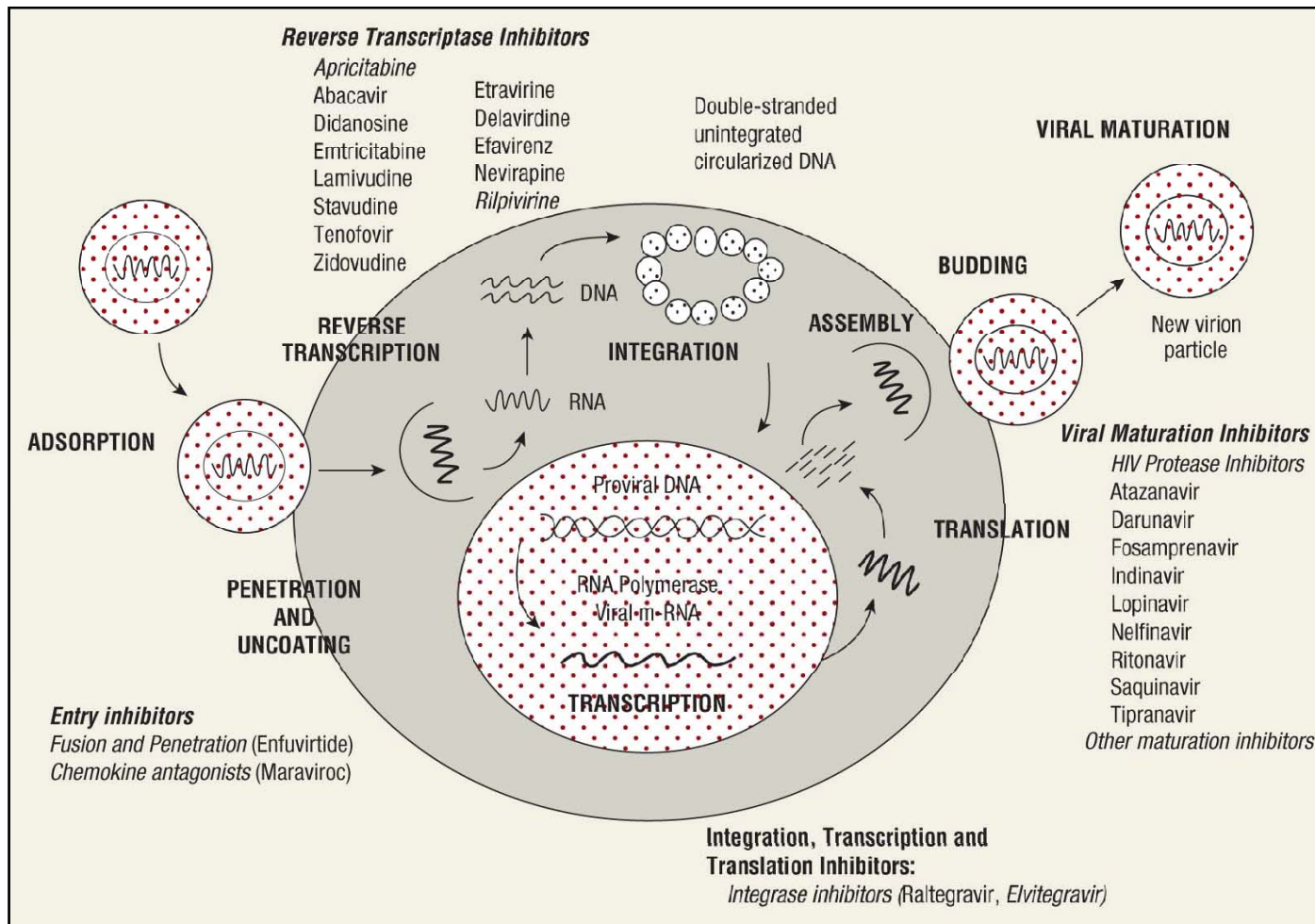
Stage	Laboratory evidence (laboratory-confirmed HIV infection <i>plus</i>)	Clinical evidence
Stage 1	CD4 ⁺ cell count ≥ 500 cells/mm ³ or CD4 ⁺ percentage ≥ 29	None required (but no AIDS-defining condition)
Stage 2	CD4 ⁺ cell count 200-499 cells/mm ³ or CD4 ⁺ percentage 14-28	None required (but no AIDS-defining condition)
Stage 3 (AIDS)	CD4 ⁺ cell count < 200 cells/mm ³ or CD4 ⁺ percentage < 14	or documentation of an AIDS-defining condition (with laboratory-confirmed HIV infection)
Stage unknown	no information on CD4 ⁺ counts	and no information on presence of AIDS-defining conditions
AIDS indicator conditions		
Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs	Lymphoma, Burkitt	
Candidiasis, esophageal	Lymphoma, immunoblastic	
Cervical cancer, invasive	Lymphoma, primary, for brain	
Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary	<i>Mycobacterium avium</i> complex or <i>Mycobacterium kansasii</i> , disseminated or extrapulmonary	
Cryptococcosis, extrapulmonary	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , any site (pulmonary or extrapulmonary)	
Cryptosporidiosis, chronic intestinal (duration > 1 month)	<i>Mycobacterium</i> , other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary	
Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes)	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia	
Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)	Pneumonia, recurrent	
Encephalopathy, HIV related	Progressive multifocal leukoencephalopathy	
Herpes simplex: chronic ulcer(s) (duration > 1 month); or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis	<i>Salmonella</i> septicemia, recurrent	
Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary	Toxoplasmosis of brain	
Isosporiasis, chronic intestinal (duration > 1 month)	Wasting syndrome due to HIV	
Kaposi sarcoma		

DIAGNÓSTICO y MARCADORES DE PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD

- El diagnóstico se realiza mediante enzimo inmuno ensayo, que debe ser confirmado (habitualmente con Western Blot), por la presencia de falsos positivos. El tiempo mínimo para desarrollar anticuerpos se estima en 3-4 semanas desde la exposición.
- La carga viral (CV) o copias de RNA viral en plasma, se cuantifica y tiene gran importancia en el pronóstico, y para valorar la progresión y efecto del tratamiento.
- Los linfocitos CD4 son de gran valor en la valoración del estado inmunológico, y consecuentemente de la progresión de la enfermedad. Los valores normales están entre 500 y 1600 cel/microL.

PATOGENESIS Y DIANAS TERAPÉUTICAS

En el ciclo viral se identifican las dianas sobre las que actúan las diferentes familias de fármacos.



PATOGENESIS Y DIANAS TERAPÉUTICAS

- El VIH tiene afinidad por receptores presentes en linfocitos T-helper, monocitos, macrófagos, células dendríticas y de la microglía.
- Tras penetrar, la transcriptasa inversa permite la síntesis de DNA que se integra en el DNA celular.
- Los errores en la transcripción inversa son frecuentes, lo que contribuye a la rápida mutación del virus. Esto facilita que evite la respuesta inmune y se promueva la generación de resistencias a los fármacos.
- El uso conjunto de fármacos con diferentes dianas permite evitar la selección de mutantes.
- Posteriormente, la transcripción y el ensamblaje conducirá a la aparición de nuevos viriones y a la muerte celular

Presentación de la infección primaria

- La infección primaria tiene unos síntomas similares a una mononucleosis, por lo que suele pasar inadvertida.
- Tras un aumento de las CV y un descenso de los CD4, al cabo de pocas semanas la respuesta inmune revierte los síntomas y los datos analíticos.
- La presentación y el curso de la infección es diferente en niños que en adultos, por lo que para esta población hay criterios y guías específicos.

TABLE 134-2 Clinical Presentation of HIV Infection

Symptoms

Fever, sore throat, fatigue, weight loss, myalgia

40% to 80% of patients exhibit a morbilliform or maculopapular rash usually involving the trunk

Diarrhea, nausea, vomiting

Lymphadenopathy, night sweats

Aseptic meningitis (fever, headache, photophobia, stiff neck) may be present in 25% of presenting cases

Other

High viral load (may exceed 1,000,000 copies per milliliter)

Persistent decrease in CD4 lymphocytes

TRATAMIENTO

CONCEPTOS GENERALES

- El tratamiento antirretroviral ha sido fundamental en el control de la enfermedad. Existe un gran dinamismo en investigación, por lo que los criterios que guían esta terapia están sujetos a continuas revisiones.
 - Deben consultarse y mantenerse disponibles las revisiones anuales de las Guías elaboradas por GESIDA (de referencia en España), y las del DHHS (EEUU).
 - Aunque pueden encontrarse diferencias entre ambas, la metodología utilizada en su elaboración hace que éstas sean más de matices y en cuestiones que no suelen ser fundamentales.
-
- **Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.**
<http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcycrc2013-TAR-adulto.pdf>
 - **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents** <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

TRATAMIENTO

CONCEPTOS GENERALES

- El objetivo general es reducir la morbi-mortalidad, a través de la inhibición de la replicación viral, objetivada mediante cargas virales indetectables (generalmente <50 cop/mL). Cargas virales indetectables prolongadas se correlacionan con incrementos en las cifras de CD4, y éstos con una reducción de infecciones oportunistas.
- El inicio, modificación o retirada debe ser individualizado, valorando el riesgo de progresión que aportan las cifras de CV y CD4.
- Frente a la estrategia de inhibir la replicación viral, otras estrategias como los microbicidas para evitar la transmisión, o la estimulación del sistema inmune mediante vacunas o inmunomoduladores, han sido muy poco eficaces.

TRATAMIENTO

CONCEPTOS GENERALES

- El tratamiento más eficaz es el uso simultáneo de tres AR con los que el paciente no haya sido tratado ni presenten resistencias cruzadas con los que haya sido tratado previamente.
- Cada uno de los AR debe alcanzar concentraciones eficaces por lo que han de usarse con la posología y consideraciones específicas, atendiendo a restricciones dietéticas, interacciones o variabilidad inter e intraindividual.
- El nº y mecanismo de acción de los AR es limitado. Por otro lado las resistencias cruzadas limitan aún más la disponibilidad real. Por ello, cualquier cambio de tratamiento compromete las posibilidades de tratamientos futuros.

TRATAMIENTO

CONCEPTOS GENERALES: criterios de inicio de TAR

El inicio del TAR es controvertido, debiendo balancear los beneficios y los riesgos de hacerlo. Inicios precoces suponen disminuir el riesgo de transmisión, y de daño irreversible del sistema inmune, a cambio de cambios importantes del estilo de vida, efectos secundarios y riesgos de inducción de resistencias. Hay algunas diferencias de criterio en este sentido en el ámbito de EEUU y de España.

(GESIDA 2013)

Tabla 3. Indicaciones de TAR en pacientes asintomáticos con infección crónica por VIH†

Linfocitos CD4	Indicación	Nivel evidencia
≤500	Recomendar	A-I/B-I*
>500	Considerar**	B-III

†Se recomendará siempre, independientemente de la cifra de linfocitos CD4⁺, en la mujer embarazada, en caso de parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión, en la nefropatía por VIH y en la hepatitis B que requiera tratamiento

* A-I: si <350 CD4⁺/μL; B-I: si 350-500 CD4⁺/μL

** Algunos expertos recomiendan iniciar TAR a este estrato de CD4⁺, mientras que otros lo recomendarían solo en determinadas situaciones: cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, carga viral plasmática >10⁵ copias/mL, proporción de CD4⁺ <14%, edad >55 años, riesgo cardiovascular elevado y trastornos neurocognitivos

TRATAMIENTO

CONCEPTOS GENERALES: criterios de inicio de TAR

(DHHS 2012)

Initiating Antiretroviral Therapy in Treatment-Naive Patients

(Last updated March 29, 2012; last reviewed March 27, 2012)

Panel's Recommendations

- Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all HIV-infected individuals. The strength of this recommendation varies on the basis of pretreatment CD4 cell count:
 - CD4 count <350 cells/mm³ (AI)
 - CD4 count 350 to 500 cells/mm³ (AII)
 - CD4 count >500 cells/mm³ (BIII)
- Regardless of CD4 count, initiation of ART is strongly recommended for individuals with the following conditions:
 - Pregnancy (AI) (see [perinatal guidelines](#) for more detailed discussion)
 - History of an AIDS-defining illness (AI)
 - HIV-associated nephropathy (HIVAN) (AII)
 - HIV/hepatitis B virus (HBV) coinfection (AII)
- Effective ART also has been shown to prevent transmission of HIV from an infected individual to a sexual partner; therefore, ART should be offered to patients who are at risk of transmitting HIV to sexual partners (AI [heterosexuals] or AIII [other transmission risk groups]; see text for discussion).
- Patients starting ART should be willing and able to commit to treatment and should understand the benefits and risks of therapy and the importance of adherence (AIII). Patients may choose to postpone therapy, and providers, on a case-by-case basis, may elect to defer therapy on the basis of clinical and/or psychosocial factors.

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional

Rating of Evidence: I = data from randomized controlled trials; II = data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = expert opinion

TRATAMIENTO

TERAPIA FARMACOLOGICA: regímenes iniciales recomendados

- El diseño del primer TAR es fundamental, ya que condiciona la evolución de la enfermedad, y las posibilidades terapéuticas futuras.
- Debe incluir 2 ITIAN más un tercer fármaco. La elección de éste dependerá de cada caso. En general, los inhibidores de integrasa tienen menos interacciones, los Ips tienen mayor barrera genética, y los ITINN tienen menor coste y menos potencial de rescate.
- Con cualquiera de estas combinaciones se espera conseguir $CV < 50$ copias/mL en más del 70% de casos en 48 semanas.

TRATAMIENTO

TERAPIA FARMACOLOGICA: regímenes iniciales recomendados

Tabla 4. Combinaciones de tratamiento antirretroviral de inicio†

3 ^{er} Fármaco	Pauta‡	Ensayos clínicos que la sustentan
ITINN	*TDF/FTC/EFV ^{1,2,3}	STARTMRK, ACTG 5202, GS-US-236-0102, GILEAD 934, SINGLE
	ABC/3TC+EFV ^{1,2,4,5}	ACTG 5202, CNA30024
	TDF/FTC/RPV ^{2,3,6,7}	ECHO, THRIVE, STAR
	TDF/FTC+NVP ^{2,3,8}	ARTEN, VERXVE
IP/r	*TDF/FTC+ATV/r ^{3,7}	CASTLE, ACTG 5202, ARTEN, GS-US-236-0103, GS-US-216-0114
	*TDF/FTC+DRV/r ³	ARTEMIS
	TDF/FTC+LPV/r ^{3,9}	ARTEMIS, ABT-730, CASTLE, GEMINI, HEAT, PROGRESS
	ABC/3TC+ATV/r ^{4,7}	ACTG 5202
	ABC/3TC+LPV/r ^{4,9}	KLEAN, HEAT
InInt	*TDF/FTC+RAL ³	STARTMRK, QDMRK, SPRING2
	ABC/3TC+RAL ⁴	SPRING 2

<http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyr2013-TAR-adulto.pdf>

† Ordenado por tercer fármaco. Se recomienda el uso de preparados que combinen fármacos a dosis fijas. No existe en la actualidad suficiente información que permita considerar como equivalentes terapéuticos a FTC y 3TC, por lo que el uso de uno u otro fármaco en los regímenes seleccionados depende fundamentalmente de la experiencia disponible en su uso conjunto con los otros fármacos de la combinación.

‡ Los comentarios reflejan aspectos que se deben considerar en la elección de régimen, pero no pretenden ser una guía exhaustiva de las precauciones a tomar en el uso de los fármacos. Para mayor información se recomienda revisar el texto del documento así como las fichas técnicas de los fármacos.

* Solo estas pautas han sido consideradas como preferentes por la totalidad del panel de expertos.

TRATAMIENTO

TERAPIA FARMACOLOGICA: regímenes iniciales recomendados

Preferred Regimens	
Regimens with optimal and durable efficacy, favorable tolerability and toxicity profile, and ease of use.	
The preferred regimens for non-pregnant patients are arranged by chronological order of FDA approval of components other than nucleosides and, thus, by duration of clinical experience.	
NNRTI-Based Regimen <ul style="list-style-type: none"> • EFV/TDF/FTC^a (AI) PI-Based Regimens (in alphabetical order) <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r + TDF/FTC^a (AI) • DRV/r (once daily) + TDF/FTC^a (AI) INSTI-Based Regimen <ul style="list-style-type: none"> • RAL + TDF/FTC^a (AI) 	Comments <ul style="list-style-type: none"> • EFV is teratogenic in non-human primates. A regimen that does not include EFV should be strongly considered in women who are planning to become pregnant or who are sexually active and not using effective contraception. • TDF should be used with caution in patients with renal insufficiency. • ATV/r should not be used in patients who require >20 mg omeprazole equivalent per day. Refer to Table 15a for dosing recommendations regarding interactions between AI V/r and acid-lowering agents.
Alternative Regimens	
Regimens that are effective and tolerable, but have potential disadvantages when compared with preferred regimens. An alternative regimen may be the preferred regimen for some patients.	
NNRTI-Based Regimens (in alphabetical order) <ul style="list-style-type: none"> • EFV + ABC/3TC^a (BI) • RPV/TDF/FTC^a (BI) • RPV + ABC/3TC^a (BIII) PI-Based Regimens (in alphabetical order) <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r + ABC/3TC^a (BI) • DRV/r + ABC/3TC^a (BII) • FPV/r (once or twice daily) + ABC/3TC^a or TDF/FTC^a (BI) • LPV/r (once or twice daily) + ABC/3TC^a or TDF/FTC^a (BI) INSTI-Based Regimen <ul style="list-style-type: none"> • EVG/COBI/TDF/FTC^a (BI) • RAL + ABC/3TC^a (BIII) 	Comments <ul style="list-style-type: none"> • RPV is not recommended in patients with pretreatment HIV RNA >100,000 copies/mL. • Higher rate of virologic failures reported in patients with pre-ART CD4 count <200 cells/mm³ who are treated with RPV + 2NRTI • Use of PPIs with RPV is contraindicated. • ABC should not be used in patients who test positive for HLA-B*5701. • Use ABC with caution in patients with known high risk of CVD or with pretreatment HIV RNA >100,000 copies/mL (see text). • Once-daily LPV/r is not recommended for use in pregnant women. • EVG/COBI/TDF/FTC should not be started in patients with an estimated CrCl <70 mL/min, and should be changed to an alternative regimen if the patient's CrCl falls below 50 mL/min • COBI is a potent CYP 3A inhibitor. It can increase the concentration of other drugs metabolized by this pathway. Refer to Tables 15d and 16c for drug interaction information for concomitantly administered drugs. • EVG/COBI/TDF/FTC should not be used with other ARV drugs or with nephrotoxic drugs.

^a3TC may substitute for FTC or vice versa. The following combinations in the recommended list above are available as coformulated fixed-dose combinations: ABC/3TC, EFV/TDF/FTC, **EVG/COBI/TDF/FTC**, LPV/r, RPV/TDF/FTC, TDF/FTC, and ZDV/3TC.

Key to Abbreviations: 3TC = lamivudine, ABC = abacavir, ART = antiretroviral therapy, ARV = antiretroviral, ATV/r = atazanavir/ritonavir, **COBI** = cobicistat, CrCl = creatinine clearance, CVD = cardiovascular disease, DRV/r = darunavir/ritonavir, EFV = efavirenz, **EVG** = elvitegravir, FDA = Food and Drug Administration, FPV/r = fosamprenavir/ritonavir, FTC = emtricitabine, INSTI = integrase strand transfer inhibitor, LPV/r = lopinavir/ritonavir, NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor, PI = protease inhibitor, PPI = proton pump inhibitor, RAL = raltegravir, RPV = rilpivirine, RTV = ritonavir, TDF = tenofovir disoproxil fumarate, ZDV = zidovudine

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Act. Feb 2013

TRATAMIENTO

TERAPIA FARMACOLOGICA

- Los Inhibidores de la transcriptasa inversa pueden ser análogos de nucleósidos/nucleótidos o no análogos. Los ITIAN actúan intracelular y necesitan fosforilación para ser activos. Algunos efectos secundarios de grupo, como neuropatía periférica, pancreatitis, lipoatrofia, anemia, pueden ser debidos a esta característica. Presentan resistencias cruzadas.
- Los ITINN, no precisan fosforilación. Pueden usarse conjuntamente con ITIAN. Pueden presentar reacciones cutáneas y toxicidad hepática. De efavirenz es característica la toxicidad neurológica. Tienen una semivida larga y metabolismo hepático, por lo que son frecuentes las interacciones. Presentan baja barrera genética a las resistencias.

TRATAMIENTO

TERAPIA FARMACOLOGICA

- Los Inhibidores de la proteasa son una gran familia que conduce a la producción de viriones inmaduros no infectantes. Se asocian a problemas digestivos, y metabólicos (aumento de lípidos, resistencia a la insulina, lipodistrofias..) Suelen tener metabolismo hepático, con alta presencia de interacciones. Su barrera genética es alta, aunque son frecuentes las resistencias cruzadas.
- Enfuvirtida (inhibidor de la fusión), Maraviroc (inhibidor del co-receptor CCR5) y Raltegravir (inhibidor de la integrasa) pertenecen a tres familias diferentes. Enfuvirtida está más relegada en la práctica por administrarse vía subcutánea y la severidad de los efectos adversos.

TRATAMIENTO

TERAPIA FARMACOLOGICA

TABLE 134-5 Selected Pharmacologic Characteristics of Antiretroviral Compounds

Drug	F (%)	t _{1/2} (h) ^a	Adult Dose ^b (doses/day)	Plasma C _{max} / C _{min} (μM)	Distinguishing Adverse Effect
Integrase inhibitors (InSTI)					
Raltegravir	?	9	400 mg (2)	1.74/0.22	Increased creatine kinase
Nucleoside (Nucleotide) reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)					
Abacavir	83	1.5/20	300 mg (2)	5.2/0.03	Hypersensitivity
Didanosine	42	1.4/24	600 mg (1)	7.4 ^c	Peripheral neuropathy, pancreatitis
			200 mg (2)	2.8/0.03	
Emtricitabine	93	10/39	400 mg (1)	5.6 ^c	Pigmentation on soles and palms in non-whites
			200 mg (1)	7.3/0.04	
Lamivudine	86	5/22	150 mg (2)	6.3/1.6	Headache, pancreatitis (children)
			300 mg (1)	10.5/0.5	
Stavudine	86	1.4/7	40 mg (2)	2.4/0.04	Lipoatrophy, peripheral neuropathy
Tenofovir	40	17/150	300 mg (1)	1.04/0.4	Renal toxicity (proximal tubule)
Zidovudine	85	2/3.5	200 mg (3)	0.2	Anemia, neutropenia, myopathy
			300 mg (2)	3 ^c	

TRATAMIENTO TERAPIA FARMACOLOGICA

Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)					
Delavirdine	85	5.8	400 mg (3) or 600 mg (2)	35/14	Rash, elevated liver function tests
Efavirenz	45	48	600 mg (1)	12.9/5.6	Central nervous system disturbances and teratogenicity
Etravirine	?	41	200 mg (2)	1.69/0.86	Rash, nausea
Nevirapine	93	25	200 mg (2) ^d	22/14	Potentially serious rash and hepatotoxicity
Protease inhibitors (PIs)					
Amprenavir ^e	?	9	1,400 mg (2) ^e or	9.5/0.7	Rash
Fosamprenavir ^e			1,400 mg (1) ^{e,f}	14.3/2.9	
Atazanavir	68	7	400 mg (1) or	3.3/0.23	Unconjugated hyperbilirubinemia
Darunavir	82	15	300 mg (1) ^f 800 mg (1) or 600 mg (2) ^f	6.2/0.9 11.9/6.5	Hepatitis, rash
Incinavir	60	1.5	800 mg (3) or	13/0.25	Nephrolithiasis
Lopinavir ^g	?	5.5	400–800 mg (2) ^f 800 mg (1) or 400 mg (2)	13.6/7.5	Hyperlipidemia/GI intolerance
Nelfinavir	?	2.6	750 mg (3) or	5.3/1.76	Diarrhea
Ritonavir	60	3–5	1,250 mg (2) 600 mg (2) ^d or "Boosting doses"	7/1.2 16/5	Gastrointestinal intolerance
Saquinavir	4	3	1,000 mg (2) ^f	3.9/0.55	Mild nausea, bloating
Tipranavir	?	6	500 mg (2) ^f	77.6/35.6	Hepatotoxicity, intracranial hemorrhage
Entry inhibitors Fusion inhibitor					
Enfuvirtide	84	3.8	90 mg (2)	1.1/0.73	Injection-site reactions
Co-receptor inhibitor					
Maraviroc	33	15	300 mg (2)	1.2/0.066	Hepatitis, allergic reaction

C_{max}, maximum plasma concentration; C_{min}, minimum plasma concentration; F, bioavailability; t_{1/2}, elimination half-life.

^aNNRTIs: Plasma NRTI t_{1/2}/intracellular (peripheral blood mononuclear cells) NRTI-triphosphate t_{1/2}; plasma t_{1/2} only for other classes.

^bDose adjustment may be required for weight, renal or hepatic disease, and drug interactions.

^cC_{min} concentration typically below the limit of quantification.

^dInitial dose escalation recommended to minimize side effects.

^eFosamprenavir is a tablet phosphate prodrug of amprenavir. Amprenavir is available only as oral solution.

^fMust be boosted with low doses of ritonavir (100–200 mg).

^gAvailable as coformulation 4:1 lopinavir to ritonavir.

Data from Department of Health and Human Services (DHHS) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents, December 1, 2009, references 42 and 43, and product information for agents.

TRATAMIENTO TERAPIA FARMACOLOGICA: Interacciones

- Las interacciones tienen especial repercusión en la terapia antirretroviral. Salvo el caso del ritonavir, cuya potente inhibición del metabolismo se utiliza a propósito como potenciador farmacocinético, hay muchas otras que pueden conducir a concentraciones de fármacos peligrosamente elevadas, o tan reducidas que resulten ineficaces.
- Algunas de las más importantes se deben al metabolismo mediado por el CYP3A. La mayoría de los IPs son sustratos de este citocromo, así como etravirina y maraviroc. La mayoría de los IPs se administran con ritonavir utilizado como potenciador. Los no análogos de nucleótidos se comportan en general como inductores del CYP3A.
- Hay muchos fármacos, potencialmente concomitantes con el TAR, que son sustrato o inducen el CYP3A, por lo que son susceptibles de interactuar de forma clínicamente relevante, especialmente con las familias de IPs y de ITINNs.

TRATAMIENTO TERAPIA FARMACOLOGICA: Interacciones

- Son inhibidores simvastatina, lovastatina, corticoesteroides, derivados de la ergotamina, y algunos antiarrítmicos. Rifampicina, un potente inductor, compromete severamente el uso de la mayoría de los IP y etravirina, y maraviroc. El raltegravir dosis debe doblarse en presencia de rifampicina. El uso alternativo de efavirenz o rifabutina debe ser considerado en estos casos. La hierba de S.Juan es un potente inductor, que debe ser evitado en presencia de TAR.
- Los ITIAN son susceptibles de otros tipos de interacciones, ya que no se metabolizan por el CYP3A. Los análogos de las mismas nucleobases no deben coadministrarse, como estavudina con zidovudina, o didanosina con tenofovir. Debe evitarse el uso de didanosina junto a ribavirina.
- Dadas las numerosas posibles interacciones y las novedades presentes en el TAR, debe disponerse de acceso a bases de datos especializadas en interacciones. Especialmente se aconsejan: www.interaccionesvih.com ó www.hiv-druginteractions.org

TRATAMIENTO

Interacciones

Grupo	Antirretroviral	Asociación contraindicada o no recomendable
ANALOGOS DE TRANSCRIP TASA INVERSA	ZIDOVUDINA	Estavudina, TPV/r, IPs-VHC
	DIDANOSINA	Alopurinol, rivabirina, tenofovir
	LAMIVUDINA	Emtricitabina, cotrimoxazol a dosis altas
	EMTRICITABINA	Lamivudina
	ABACAVIR	TPV/r
	TENOFOVIR	Adefovir, didanosina, fármacos nefrotóxicos
NO ANALOGOS DE TRANSCRIP TASA INVERSA	NEVIRAPINA	Anticonceptivos orales, hierba de S.Juan, IPs-VHC, derivados azólicos, rifampicina, claritromicina
	EFAVIRENZ	Anticonceptivos orales, hierba de S.Juan, IPs-VHC, derivados azólicos, rifampicina, derivados ergóticos, astemizol, claritromicina, astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam
	ETRAVIRINA	Claritromicina, diazepam, hierba de S.Juan, derivados azólicos, rifampicina
	RILPIVIRINA	Inhibidores de bomba de protones, hierba de S.Juan, rifampicina

TRATAMIENTO Interacciones

Grupo	Antirretroviral	Asociación contraindicada o no recomendable
INHIBIDORES DE PROTEASA	RITONAVIR	Anticonceptivos orales, hierba de S. Juan, IPs-VHC, derivados azólicos, rifampicina, derivados ergóticos, astemizol, claritromicina, terfenadina, midazolam, triazolam
	SAQUINAVIR	
	FSAMPRENAVIR	
	LOPINAVIR	
	DARUNAVIR	
	ATAZANAVIR	Además Inhibidores de bomba de protones
	TIPRANAVIR	Además Inhibidores de bomba de protones
ANTAGONISTAS CCR 5	MARAVIROC	Hierba de S. Juan, combinación de dos inductores
INHIBIDORES INTEGRASA	RALTEGRAVIR	No descritas
	ELVITEGRAVIR	Evitar inductores o los antiácidos
INHIBIDORES DE FUSION	ENFUVIRTIDA	Escaso riesgo de interacciones

SITUACIONES ESPECIALES

- Para utilizar abacavir, es preciso descartar en el paciente la presencia del antígeno HLA-B5701, que genera alto riesgo de hipersensibilidad.
- Para utilizar maraviroc, es preciso realizar un test de tropismo del VIH, para confirmar que utiliza el co-receptor CCR5.
- En pacientes con supresión virológica prolongada (>6meses), pueden considerarse estrategias de simplificación del TAR.
- La simplificación busca reducir la exposición a los fármacos, manteniendo la eficacia, para evitar efectos adversos y mejorar la adherencia y la calidad de vida del paciente.
- Existen las opciones de cambiar a alguna de las pautas preferidas, o la de hacer monoterapia con Ips potenciados, para evitar efectos adversos asociados a los análogos, aunque esta opción no tiene indicación autorizada.

TRATAMIENTO: RESISTENCIAS

- La alta tasa de error de la transcriptasa inversa junto a la rápida renovación de la población viral, hacen que existan una gran cantidad de variantes virales.
- Las mutaciones que confieren resistencia a los fármacos son mínimas, pero cuando los virus se someten a presión selectiva mediante el uso de fármacos, la población viral en la que están presentes se convierte en la población dominante.
- Existen diferencias notables en cuanto a resistencias dependiendo de familias y fármacos. Las mutaciones que deben acumular para presentar resistencias, o la posibilidad de que existan resistencias cruzadas, hace que esté indicado el estudio de pruebas de resistencias en determinadas situaciones.
- Estas son: momento del diagnóstico del VIH, inicio del TAR, mujeres embarazadas, fracaso del TAR, profilaxis post-exposición (caso fuente).

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DURANTE EMBARAZO

- Las embarazadas deben considerarse como una población especial, tanto por su propia salud como por la posibilidad de transmisión de la infección al feto.
- Todas las embarazadas deberían llegar al parto conociendo su estado respecto al VIH. Según la situación puede estar indicada una cesárea programada, que puede reducir la transmisión en un 50%.
- Todas las embarazadas seropositivas deben recibir TAR. Está especialmente contraindicado el efavirenz en el primer trimestre por su potencial teratogénico.
- Está especialmente recomendada la combinación de dos ITIAN (que atraviesan la placenta), más Lopinavir/r.
- En el parto debe administrarse zidovudina intravenosa como profilaxis, que se continuará vía oral en el recién nacido durante seis semanas.

TRATAMIENTO

PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

- La profilaxis con TAR debe valorarse tras analizar el riesgo de exposición al VIH por contacto postcoital o por daño percutáneo con material contaminado.
- El uso de triple terapia (dos ITIAN más un IP potenciado) durante un mes estaría indicado si hay riesgo alto de exposición. Debe iniciarse antes de las 72h de la exposición, aunque idealmente debe hacerse entre 1-2h postexposición.
- Si se conoce la situación del elemento fuente, debe considerarse a la hora de diseñar el TAR postexposición.

EVALUACIÓN DE RESULTADOS

FALLO TERAPÉUTICO

En general se considera que el tratamiento ha fallado y debería ser cambiado cuando:

- El descenso de la carga viral es menor a la esperada o no es indetectable tras 48 semanas.
 - Hay repunte de las cargas virales.
 - No se mejora el estado inmunológico.
 - Hay progresión del deterioro clínico
-
- Los motivos puede deberse a falta de adherencia, desarrollo de resistencias, intolerancia al tratamiento, interacciones desfavorables o variabilidad farmacológica.
 - Identificar la causa del fallo es imprescindible para adoptar una actitud terapéutica correcta.

EVALUACIÓN DE RESULTADOS

FALLO TERAPÉUTICO

- Los test de resistencia son una herramienta para guiar el tratamiento. Los más habituales son los de genotipos virtuales. Estos test permiten el diseño de tratamientos que idealmente deberían contener tres fármacos activos de dos familias diferentes.
- Los nuevos antirretrovirales como darunavir, etravirina, raltegravir o maraviroc, tienen mayor barrera genética y pueden ser útiles en pacientes multitratados.
- Las estrategias de interrupción estructurada del tratamiento han sido ineficaces y no se consideran aconsejables.
- La variabilidad de respuesta al fármaco puede estudiarse mediante monitorización de concentraciones plasmáticas, aunque es una práctica controvertida, y se considera restringida a poblaciones especiales.

Tabla 10. Causas de adherencia incorrecta y posibles estrategias de intervención

	Causas potenciales de incumplimiento	Posibles intervenciones
Factores sociales, económicos, educativos.	Falta de apoyo social y/o familiar. Escasos recursos. Bajo nivel educativo	Buscar alianza con familia y allegados. Conocer necesidades sociales. Reclutar organizaciones comunitarias. Educación intensiva, explicaciones claras y comprensibles y adaptadas
Factores del equipo asistencial	Falta de recursos. Atención masificada e impersonal. Ausencia de coordinación entre diferentes servicios de apoyo a la asistencia. Insuficiente formación en terapia antirretroviral. Falta de accesibilidad. Deficiente formación en relación personal sanitario-paciente.	Accesibilidad y continuidad de la asistencia. Equipo multidisciplinar. Recursos materiales y humanos suficientes y coordinados. Formación sólida en terapia antirretroviral y en atención al paciente. Plantear terapia directamente observada en determinados ámbitos asistenciales.
Factores relacionados con el tratamiento	Efectos adversos, tamaño y palatabilidad de las unidades galénicas, número de dosis diarias. Intrusión en la vida del paciente. Falta de adaptación a las preferencias y necesidades del paciente.	Simplificar el régimen terapéutico. Pautas convenientes en número y dosificación de comprimidos, emplear fármacos co-formulados Individualizar tratamiento: Resistencias, comorbilidad, preferencias, interacciones. Técnicas especiales para la toma de la medicación. Ayudar a desarrollar mecanismos de reacción (p.e. anticipación y manejo de efectos adversos)
Factores relacionados con el paciente	No aceptación. Rechazo del diagnóstico. Rechazo del tratamiento (creencias y actitudes) Olvidos y barreras. Insuficiente comprensión de la enfermedad y su tratamiento. Insuficiente entendimiento de la relación riesgo/beneficio. Motivos de dosificación y cumplimiento. Comorbilidad psiquiátrica. Uso y abuso de drogas.	Negociar y consensuar el plan terapéutico. Fomentar la percepción de indicadores de la necesidad de tratamiento. Informar sobre riesgos y beneficios del tratamiento. Asociar cada toma con actividades cotidianas. Técnicas especiales y ayudas para el cumplimiento (diarios de medicación, alarmas, teléfonos, etc). Mejorar la comunicación paciente – profesional sanitario. Información referente a la enfermedad y el tratamiento, motivo de la dosificación, riesgo del incumplimiento. Información oral y escrita. Verificar comprensión. Derivar para intervención psicológica en áreas disfuncionales o intervención psiquiátrica si se detecta patología psiquiátrica.

EVALUACIÓN DE RESULTADOS FALLO TERAPÉUTICO: FALTA DE ADHERENCIA

- Es la causa más frecuente de fracaso.
- Debe mantenerse una adherencia próxima al 95%.
- Existen guías específicas para el abordaje de este elemento clave del TAR.

http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyr2008_adherenciaTAR.pdf

COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR VIH

INFECCIONES OPORTUNISTAS

- Aunque gracias al TAR las infecciones oportunistas (IO) se han reducido notablemente, siguen siendo una importantísima causa de morbimortalidad en VIH+, además que ser un elemento clave en su diagnóstico.
- Además de manejar su tratamiento específico, deben abordarse aspectos como las profilaxis primarias y secundarias, las interacciones, la superposición de toxicidad los problemas de adherencia y el manejo del posible síndrome de reconstitución inmune.
- La infección por *Pneumocystis jiroveci* es frecuente y puede ser grave. La profilaxis primaria y secundaria se realiza con TMP-SMZ con gran eficacia en pautas de 3 días a la semana. El tratamiento también se hace con el mismo fármaco a dosis superiores durante 21 días. Son frecuentes las reacciones cutáneas.
- La infección por *Micobacterium tuberculosis* es muy frecuente en nuestro medio. Se recomiendan 3 o 4 fármacos durante 9 meses. Hay que vigilar muy estrechamente las interacciones y la adherencia, así como reacciones relacionadas con la reconstitución inmune.

COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR VIH

INFECCIONES OPORTUNISTAS

TABLE 134-6 Therapies for Common Opportunistic Pathogens in HIV-Infected Individuals

Clinical Disease	Preferred Initial Therapies for Acute Infection in Adults (Strength of Recommendation in Parentheses)	Common Drug- or Dose-Limiting Adverse Reactions
Fungi Candidiasis, oral	Fluconazole 100 mg orally for 7–14 days (AI)	Elevated liver function tests, hepatotoxicity, nausea and vomiting
Candidiasis, esophageal	<i>or</i> Nystatin 500,000 units oral swish (~5 mL) 4 times daily for 7–14 days (BII) Fluconazole 100–400 mg orally or IV daily for 14–21 days (AI)	Taste, patient acceptance Same as above
	<i>or</i> Itraconazole 200 mg/day orally for 14–21 days (AI)	Elevated liver function tests, hepatotoxicity, nausea and vomiting
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia	Trimethoprim–sulfamethoxazole IV or orally 15–20 mg/kg/day as trimethoprim component in 3–4 divided doses for 21 days ^a (AI) moderate or severe therapy should be started IV <i>or</i> Pentamidine IV 4 mg/kg/day for 21 days ^a (AI)	Skin rash, fever, leucopenia, thrombocytopenia
Cryptococcal meningitis	<i>Mild episodes</i> Atovaquone suspension 750 mg (5 mL) orally twice daily with meals for 21 days ^a (BI)	Rash, elevated liver enzymes, diarrhea
	Amphotericin B 0.7 mg/kg/day IV for a minimum of 2 weeks with flucytosine 100 mg/kg/day orally in four divided doses (AI) <i>followed by</i>	Nephrotoxicity, hypokalemia, anemia, fever, chills, Bone marrow suppression, Elevated liver enzymes
Histoplasmosis	Fluconazole 400 mg/day, orally for 8 weeks or until CSF cultures are negative (AI) ^a	Same as above
	Liposomal amphotericin B 3 mg/kg/day IV for 3–10 days (AI) <i>followed by</i>	Same as above
Coccidioidomycosis	Itraconazole 200 mg orally thrice daily for 3 days, then twice daily for 12 months ^a (AI)	Same as above
	Amphotericin B 0.7–1 mg/kg/day IV until clinical improvement (usually after 500–1,000 mg) then switch to azole (AI) ^a <i>followed by</i> Fluconazole 400–800 mg once daily (meningeal disease) (AI) ^a	Same as above

COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR VIH

INFECCIONES OPORTUNISTAS

Protozoa		
Toxoplasmic encephalitis	Pyrimethamine 200 mg orally once, then 50–75 mg/day <i>plus</i> Sulfadiazine 1–1.5 g orally 4 times daily <i>and</i> Leucovorin 10–25 mg orally daily for 6 weeks (AI) ^a	Bone marrow suppression Allergy, rash, drug fever
Isosporiasis	Trimethoprim and sulfamethoxazole: 160 mg trimethoprim and 800 mg sulfamethoxazole orally or IV 4 times daily for 10 days (AII) ^a	Same as above
Bacteria		
<i>Mycobacterium avium</i> complex	Clarithromycin 500 mg orally twice daily, <i>plus</i> ethambutol 15 mg/kg/day orally (AI), <i>and</i> For advanced disease, rifabutin 300 mg/day (dose may need adjustment with ART) (AI) ^a	Gastrointestinal intolerance, optic neuritis, peripheral neuritis Rash, gastrointestinal intolerance, Neutropenia, discolored urine, uveitis
<i>Salmonella</i> enterocolitis or bacteremia	Ciprofloxacin 500–750 mg orally (or 400 mg IV) twice daily for 14 days (longer duration for bacteremia or advanced HIV) (AIII)	Gastrointestinal intolerance
<i>Campylobacter</i> enterocolitis	Ciprofloxacin 500 mg orally twice daily <i>or</i> Azithromycin 500 mg orally daily for 7 days (or 14 days with bacteremia) (BIII)	Same as above
<i>Shigella</i> enterocolitis	Ciprofloxacin 500 mg orally twice daily for 5 days (or 14 days for bacteremia) (AIII)	Same as above
Viruses		
Mucocutaneous herpes simplex	Acyclovir 5 mg/kg IV every 8 hours until lesions regress, then acyclovir 400 mg orally 3 times daily until complete healing (famciclovir or valacyclovir is alternative) (AII)	Gastrointestinal intolerance, crystalluria
Primary varicella-zoster	Acyclovir 10–15 mg/kg every 8 hours IV for 7–10 days, then switch to oral acyclovir 800 mg 5 times daily after defervescence (famciclovir or valacyclovir is alternative) (AIII)	Obstructive nephropathy, central nervous system symptomatology
Cytomegalovirus (retinitis)	Ganciclovir intraocular implant <i>plus</i> valganciclovir 900 mg twice daily for 14–21 days then once daily until immune recovery from ART (AI) ^a	Neutropenia, thrombocytopenia
Cytomegalovirus esophagitis or colitis	Ganciclovir 5 mg/kg IV every 12 hours for 21 to 28 days (BII)	Same as above

ART, antiretroviral therapy; CSF, cerebrospinal fluid; HIV, human immunodeficiency virus.

^aMaintenance therapy is recommended.

See [Table 134–4](#) for levels of evidence-based recommendations.

From reference 53.

COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR VIH

Complicaciones asociadas al TAR

- Hay una serie de complicaciones habitualmente asociadas a la edad, que aparecen precozmente en pacientes con TAR.
- Son osteoporosis, osteopenia, insuficiencia renal, síndrome metabólico, deterioro cognitivo, aterosclerosis y cáncer, y parece que tanto la infección en sí como los efectos a largo plazo de los medicamentos tienen cierta responsabilidad.
- Tenofovir se ha asociado con osteopenia y daño renal; los Ips y zidovudina y lamivudina producen también osteopenia. También se relacionan los Ips, efavirenz y los ITIAN con dislipemias, lipoatrofias, alteración del metabolismo de la glucosa y acidosis láctica. Todas estas alteraciones pueden aparecer combinadas
- Como consecuencia de ello, los infectados por VIH presentan elevado el riesgo cardiovascular, y deben ser tratados de los factores de riesgo alterados.

COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR VIH

Complicaciones asociadas al TAR

- La alteración de la distribución de la grasa corporal produce desfiguraciones, con lipoatrofia periférica y acúmulo central. Las medidas suelen ser poco eficaces, teniendo que recurrir frecuentemente a la cirugía. La mejor medida es la prevención, evitando en los fármacos más relacionados con estas alteraciones.
- La hiperlipidemia está frecuentemente asociada al TAR. El uso de estatinas es una medida que puede ser eficaz, aunque la existencia de interacciones puede provocar elevaciones exageradas de las concentraciones de estos fármacos, con el consecuente riesgo de rabdomiolisis. Están particularmente implicadas la lovastatina y la simvastatina.
- La hipertriglicéceridemia puede abordarse con fibratos, u otros fármacos, pero siempre debe considerarse el hecho de la existencia del TAR.

COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR VIH

Complicaciones asociadas al TAR

- La coinfección con el VHC es muy prevalente, particularmente en España. El deterioro clínico por la infección crónica del VHC es especialmente rápido en coinfectados, así como presentan menores tasas de respuesta al tratamiento estándar con ribavirina y peginterferón (14-29% en genotipo 1, frente a >50% si son mono infectados). Independientemente del genotipo del virus C los coinfectados pueden necesitar al menos 48 semanas de tratamiento.
- Los coinfectados pueden sufrir más daño hepático debido al TAR. La estavudina y didanosina se consideran contraindicadas junto al tratamiento de VHC con ribavirina, por aumentar la toxicidad mitocondrial con aparición de acidosis láctica o pancreatitis. La nevirapina puede producir aumento de las transaminasas. Los pacientes con atazanavir o darunavir potenciados deben vigilar especialmente la función hepática si está presente además el VHC ó VHB.
- El uso concomitante de zidovudina y interferón y ribavirina incrementa notablemente el riesgo de anemia, por lo que es aconsejable buscar alternativas, o vigilar estrechamente el hemograma si no es posible.
- El uso de los nuevos Ips para el tratamiento del VHC en coinfectados por el VIH es por el momento discutible, a la espera de un mayor conocimiento sobre su efectividad.

CONCLUSIONES

- La infección por el VIH es la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), un conjunto de síntomas derivados del deterioro del sistema inmune y que incluye especialmente infecciones oportunistas. Aunque hay un tipo 2, el VIH-1 es más virulento y prevalente.
- Se transmite vía sexual , parenteral y vertical.
- El tratamiento antirretroviral (TAR) se basa en la combinación de varios fármacos de diferentes familias, con el objetivo de inhibir la replicación viral de forma sostenida, aumentando la supervivencia. Sin TAR, la infección es mortal.
- El TAR es complejo y debe mantenerse de forma continua, por lo que es imprescindible una buena adherencia y un correcto manejo de los efectos adversos, interacciones y complicaciones asociadas a los fármacos.
- Por el momento no hay vacuna que prevenga ni tratamiento que erradique el VIH, por lo que son imprescindibles políticas preventivas y estrategias a medio y largo plazo.