

Manejo actual de la infección VIH/SIDA

Dr. Raúl Salazar Castro (*)

Los primeros casos de infección por VIH-SIDA fueron reportados en 1981, desde entonces el número de personas viviendo con la infección por VIH ha ido incrementándose en forma inexorable a nivel mundial. No hay un solo país en el mundo donde no se haya descrito esta infección.

El agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que constituye la etapa final de la infección es un virus ARN que pertenece a la familia retroviridae, subfamilia lentivirus, fue aislado por primera vez en 1983. Se conocen 2 tipos de virus: VIH-1 y VIH-2, siendo el VIH-1 el responsable de la epidemia mundial y el VIH-2 de distribución en África Occidental.

En nuestro país desde el primer caso descrito en 1983 hasta la fecha el incremento ha sido lamentablemente sostenido. Los modos primarios de transmisión del VIH han cambiado poco en el transcurso de los años. La naturaleza específica de la epidemia, sin embargo continúa variando entre regiones y dentro de los países (1).

En general la relación sexual sin protección entre hombres y mujeres es el modo predominante de la transmisión del virus, de acuerdo al reporte de la Organización Mundial de la Salud de Mayo del 2004.

El curso típico de la infección comprende 3 etapas: La primera es la Infección Primaria o Síndrome Retroviral Agudo, que consta de la Infección Aguda por VIH la que

ocurre en individuos antes del desarrollo de la respuesta de anticuerpos que aproximadamente dura 12 semanas y la otra la Infección Temprana por VIH en la que los individuos ya seroconvirtieron, la cual dura las siguientes 12 semanas.

Durante la Infección Aguda las personas pueden permanecer asintomáticos o presentar síntomas inespecíficos de inicio temprano alrededor de una semana después de la exposición al VIH o hasta 4 semanas después. Los síntomas pueden durar 3 días a 10 semanas, siendo el promedio 2 semanas. La transmisión de la infección es muy alta durante esta etapa por la gran viremia debida a la intensa replicación viral (2).

La segunda etapa es la Infección Asintomática por VIH o Período de Latencia Clínica o de Portador Asintomático, se inicia generalmente al sexto mes del ingreso del virus al organismo, coincidiendo con la seroconversión. Esta etapa dura generalmente entre 7 a 10 años, la replicación viral continua, alcanzando un equilibrio dinámico que estaría determinado por factores relacionados con el huésped y/o con el virus. Los niveles de CD4+ se mantienen relativamente estables, pero van descendiendo paulatinamente.

La tercera etapa es el llamado Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), fase en la que la replicación viral es acelerada y de profunda inmunodepresión, con la aparición de síntomas

(*) *Profesor Principal de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Ex-Jefe del Servicio de Medicina Interna N° 1- Infectología- VIH del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen- EsSALUD.*

constitucionales, infecciones por agentes oportunistas y de neoplasias malignas poco frecuentes en personas inmunocompetentes, con descenso importante de los niveles de CD4+ y aumento muy importante de la carga viral. (Fig. 1).



En esta fase la transmisión es muy alta. La mediana a progresión a SIDA es de 10 años, pero alrededor del 20% progresan a SIDA en menos de 5 años, los llamados progresores rápidos y en un 10% no habrá progresión a los 20 años, los llamados progresores lentos o no progresores (Fig.3). Los factores asociados a la no progresión pueden ser de carácter inmunológico, virológico (niveles bajos o indetectables de viremia), infección por cepas virales menos virulentas o de carácter genético (3) (Fig.2)



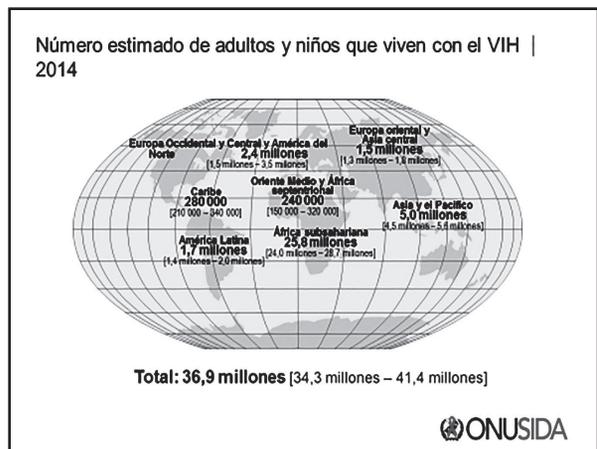
El resumen mundial sobre la epidemia de SIDA reportado por ONUSIDA al año 2014 se muestra en la Tabla 1.

Resumen mundial sobre la epidemia de sida | 2014

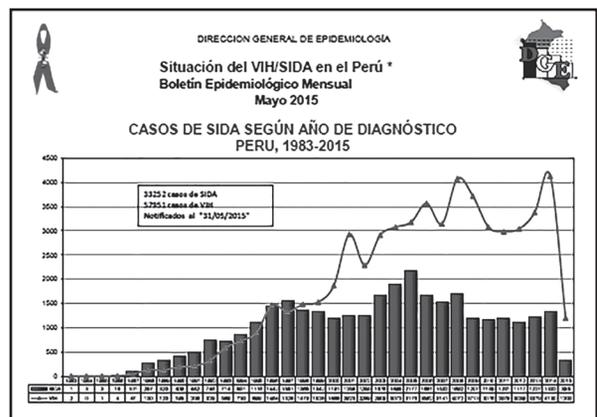
Número de personas que viven con el VIH	Total	36,9 millones [34,3–41,4 millones]
	Adultos	34,3 millones [31,8–38,5 millones]
	Mujeres	17,4 millones [16,1–20,0 millones]
	Niños (<15 años)	2,6 millones [2,4–2,8 millones]
Nuevas infecciones por el VIH en 2014	Total	2,0 millones [1,9–2,2 millones]
	Adultos	1,8 millones [1,7–2,0 millones]
	Niños (<15 años)	220 000 [190 000–260 000]
Muertes a causa del sida en 2014	Total	1,2 millones [980 000 – 1,6 millones]
	Adultos	1,0 millones [760 000 – 1,8 millones]
	Niños (<15 años)	150 000 [140 000 – 170 000]

ONUSIDA

El número estimado de adultos y niños que viven con el VIH al 2014, por ONUSIDA se muestra en la Fig.3.



La situación del VIH/SIDA en el Perú (1983-2015) a Mayo 2015 reportado en el Boletín Epidemiológico mensual de Mayo 2015 por la Dirección General de Epidemiología se muestra en la Fig. 4.



El tratamiento de la Infección por VIH es complejo y sujeto a numerosos cambios, debido a la disponibilidad de un gran número de fármacos antirretrovirales junto a las rápidas modificaciones derivadas de los nuevos estudios.

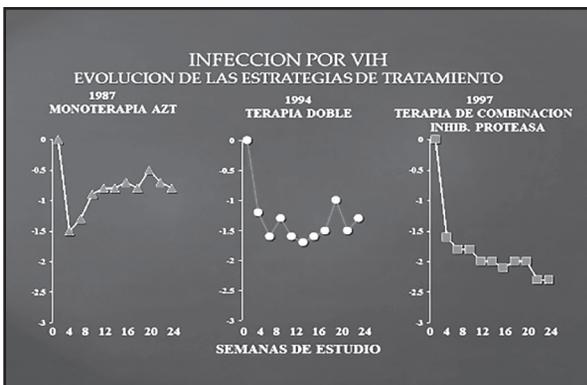
En la actualidad el tratamiento antirretroviral de elección es la combinación de 3 fármacos con los que se logra retrasar la progresión clínica de la infección convirtiendo una enfermedad mortal en una enfermedad crónica controlable (4,5,6,7).

Los objetivos del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) son:

- Supresión máxima y durable de la carga viral.
- Restauración y/o preservación de la función inmunológica.
- Mejorar la calidad de vida.
- Reducción de la morbilidad y mortalidad relacionada con VIH.

La evolución de las estrategias del tratamiento antirretroviral empezaron con monoterapia en el año 1987 utilizando la Zidovudina, un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa que mostró una franca mejoría transitoria de los síntomas y reducción de la carga viral con duración aproximada de 12 meses, al cabo de ese tiempo el proceso continuaba en forma irreversible hasta el fallecimiento de los pacientes.

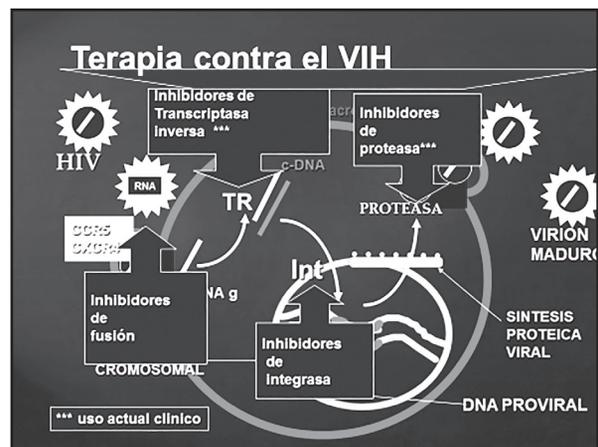
El año 1994 se utilizó la terapia doble compuesta por 2 inhibidores de la transcriptasa reversa con resultados relativamente mejores en eficacia y tiempo que los obtenidos con monoterapia. La aparición de una nueva familia de antirretrovirales, los llamados Inhibidores de Proteasa en el año 1996 usados en combinación con 2 inhibidores de transcriptasa reversa revolucionan el tratamiento antirretroviral, la llamada terapia triple. Esta evolución se objetiva en la Fig. N° 5 (1,4,5,6,8,9,10).



En la actualidad existen 6 clases de antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-SIDA:

- Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa.
- Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa.
- Inhibidores de proteasa.
- Inhibidores de integrasa.
- Inhibidores de fusión.
- Inhibidores de entrada.

En la Fig. N° 6 se muestra los sitios de acción de los antirretrovirales disponibles.



AGENTES ANTIRRETROVIRALES APROBADOS POR LA FDA

(Actualmente utilizados)

INTRs	IPs	INNTRs	INH.FUSION	INH.INTEGRASA	INH. ENTRADA
Abacavir	Atazanavir	Efavirenz	Enfuvirtida	Raltegravir	Maraviroc
Emtricitabina	Darunavir	Etravirina		Dolutegravir	
Lamivudina	Lopinavir/r	Nevirapina		Elvitegravir	
Tenofovir	Fosamprenavir	Rilpivirina			
Zidovudina					

(^oRitonavir y Cobicistat se utilizan como boosters)

Los fundamentos para el inicio de la terapia están basados en el mejor conocimiento de la fisiopatología de la infección por VIH, el advenimiento de pruebas de control y seguimiento como la cuantificación de la carga viral y el recuento de los linfocitos CD4.

La introducción de nuevos medicamentos hace que las estrategias terapéuticas estén sujetas a revisión

constante y las guías internacionales establecen pautas que se revisan y se modifican cada año (11,12).

Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)?

Para iniciar TARGA se debe tener en cuenta: a) El estado clínico del paciente, b) El estado inmunológico, a través del recuento de CD4, y c) La cuantificación de la carga viral por PCR.

Las guías iniciales recomendaban iniciar TARGA en pacientes sintomáticos sin tener en cuenta el recuento de CD4 y la carga viral y en pacientes asintomáticos con CD4 < 200 células, sin tener en cuenta la carga viral. En pacientes con CD4 entre 200 y 350 células las guías sugerían iniciar tratamiento cuando la carga viral era > 100,000 copias por mL y si era menor diferir el tratamiento pero manteniéndolos vigilados.

Las guías posteriores recomendaban iniciar TARGA cuando el recuento era < 350 células por los resultados favorables mostrados en diferentes estudios clínicos (12,13,14,15,16,17).

En Marzo de 2011 se puso en marcha por el grupo INSIGHT el estudio START patrocinado por la Universidad de Minnesota con aporte del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAD) de los Estados Unidos de América. Estudio más grande realizado en personas que viven con el VIH, participaron 4688 pacientes de 233 centros en 35 países de seis continentes con seguimiento de más 3 años.

La iniciación de tratamiento antirretroviral en adultos con CD4 de más de 500 células mostró un beneficio neto que empezar la terapia en pacientes que después han declinado a 350 células. En el Perú participaron 4 centros (Asociación Civil Impacta, Hospital Nacional Guillermo Almenara-EsSALUD, Asociación Vía Libre, Hospital Edgardo Rebagliati-EsSALUD).

Los resultados se presentaron en la 8va. Conferencia de la Sociedad Internacional de SIDA (IAS) en Julio 2015 en Vancouver, Canadá (23,24).

Cuándo Iniciar Targa

- CD4 < 200 células
- CD4 < 350 células
- CD4 > 500 células

Regímenes Recomendados

- INNTR + 2 INTR
- II + 2 INTR
- IP/r + 2 INTR

Razones para el Inicio Temprano del Tratamiento Antirretroviral

- Existencia de regímenes simples, potentes y convenientes.
- Preservación de la función inmune que está manifestado por el incremento de las células CD4.
- Evidencia de un menor número de eventos oportunistas y enfermedades relacionadas al VIH que pueden ocurrir con cifras elevadas de células CD4.
- Disminución de riesgo de transmisión sexual.
- Relación de una modesta supresión inmune, inflamación, activación inmune y una incontrolable replicación del VIH que incrementa la mortalidad y eventos no sida.

Los regímenes recomendados están basados en la combinación de 3 fármacos, la llamada terapia triple. El esquema inicial para pacientes vírgenes de tratamiento más recomendado es la combinación de 1 Inhibidor No Nucleósido de Transcriptasa Reversa (de preferencia Efavirenz) + 2 Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa (de preferencia Tenofovir + Emtricitabina) (18,19,20,21,22,25,26).

La alternativa es: 1 Inhibidor de Integrasa + 2 Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa.

La otra alternativa es: 1 Inhibidor de Proteasa reforzado con Ritonavir + 2 Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa.

La tendencia actual es empezar con 1 Inhibidor de Integrasa + 2 Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa por los estudios recientes que muestran sus bondades frente a los otros esquemas (27).

Razones para Retardar el Inicio de Targa

Existen varias razones para retardar el inicio del tratamiento:

- Evidencia de toxicidad relacionada a la droga.
- Impacto negativo en la calidad de vida en pacientes que están asintomáticos.
- Bajo riesgo de eventos que definan sida y mortalidad total cuanto más elevado está el CD4.
- Caro.
- Paciente que prefiere esperar.
- Selección y transmisión potencial de virus resistente si la adherencia es subóptima.

El Hospital Nacional Guillermo Irigoyen-EsSALUD fue la primera institución que inició TARGA en nuestro país en Noviembre de 1997, los resultados de 647 pacientes en tratamiento en los primeros 8 años observamos en un 70.5 % éxito virológico, un 17.5 fracaso virológico y un 12 % no tuvo control. Se observa claramente el alto porcentaje de respuesta con éxito virológico por la eficacia de la terapia antirretroviral y la buena adherencia mostrada por los pacientes (Tabla N° 2).

EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN EL HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total	%
ÉXITO VIROLÓGICO	9	83	16	67	49	59	69	58	46	456	70.5%
FRACASO VIROLÓGICO	3	9	1	16	5	6	8	7	7	62	9.6%
FRACASO VIROLÓGICO CV < 400	0	10	1	5	6	5	6	12	6	51	7.9%
SIN CONTROL VIROLÓGICO	1	8	3	8	12	13	10	12	11	78	12.0%
TOTAL	13	110	21	96	72	83	93	89	70	647	100%

Razones para modificar el Tratamiento Antirretroviral de gran actividad en pacientes con éxito virológico.

Así como hay razones para retardar el inicio de TARGA, también existen razones para modificar los esquemas en pacientes que presentan éxito virológico (28):

- Intolerancia.
- Toxicidad.
- Preservar opciones de tratamiento.
- Evitar o manejar interacciones de drogas o drogas con alimentos.
- Reducir costos.
- Simplificar régimen.

Para realizar estas modificaciones es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Barrera genética del nuevo régimen.
- Duración de la supresión virológica previa consideración del cambio.
- Nivel esperado de la adherencia.

Está claramente demostrado por los distintos ensayos clínicos y la amplia experiencia de la práctica clínica diaria que el tratamiento con el esquema triple es fundamental para obtener resultados exitosos en la mayoría de los pacientes, pero sabemos muy bien que la duración del tratamiento de esta infección es prolongado y de por vida, por lo que se realizan ensayos clínicos con esquemas más simples tales como terapia doble o monoterapia en pacientes con éxito virológico que iniciaron con terapia triple clásicos, con el objetivo de mantener la supresión virológica con resultados bastante alentadores.

Se tienen resultados muy buenos utilizando terapia doble con Inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir combinados con 1 inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa tales como:

- Atazanavir/ritonavir + Lamivudina.
- Lopinavir/ritonavir + Lamivudina o Emtricitavina.

Igualmente el uso de monoterapia como tratamiento de mantenimiento utilizando Inhibidores de Proteasa reforzados con ritonavir en pacientes virológicamente suprimidos con los esquemas clásicos, estos son:

- Lopinavir/ritonavir, con un 10% de rebote.
- Atazanavir/ritonavir, ha demostrado resultados conflictivos.
- Darunavir/ritonavir, no es inferior, salvo con CD4 < 200 células (29).

Factores de Rebote

- Adherencia subóptima.
- Recuento de células CD4 bajo.
- Hemoglobina basal baja.

¿Cuáles son los logros del tratamiento antirretroviral?

Sin ninguna duda son:

- Reducción dramática de la mortalidad.
- Reducción dramática en la morbilidad.
- Reducción dramática en la utilización de los servicios de salud.
- Mejora en la calidad de vida.

A pesar de lo avanzado en el manejo de los pacientes con Infección por VIH se continúa investigando con la finalidad de lograr la cura de esta enfermedad y obtener vacunas para prevenir la infección.

Bibliografía

1. Pallela F, Delaney KM, Moorman AC, Lovelless MO, Fuhrer J, Satten GA. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338(13):853-60
2. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1943-54.
3. Moss AR, Bacchetti P. Natural history of HIV infection. *AIDS* 1989; 3: 55-61.
4. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, et al. An update systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS* 2006; 20: 2051-64.
5. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS clinical trial Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337(1): 725-33.
6. Kitahata MM, Van Rompacy SE, Shields AW. Physician experience in the care of HIV-infected persons is associated with earlier adoption of new antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Def Syndr.* Jun 1 2000; 24(2): 106-114.
7. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-1 infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS.* Jan 28 2000; 14(2): 117-121.
8. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* Aug 11 2011; 365(6): 493-505.
9. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet.* 2002; 360(9327): 119-129.
10. Hammer SM. Clinical practice Management of newly diagnosed HIV infection. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1702-10.
11. May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy, a collaborative analysis. *Lancet* 2006; 368: 451-8.
12. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P. Antiretroviral treatment of adult HIV infection 2010 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA.* 2010;304(3): 321-333.
13. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-Infected adults and adolescents. Department of Human Health Service, September 10, 2012.
14. Thompson MA, Aberg JA, Hoy J, Telenti A, Benson C, Cahn P, y cols. Antiretroviral treatment of adults HIV Infection: 2012 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2012; 308: 387-402.
15. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* January 2014; 58(1): 1-34.
16. CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med.* Sep 26 2011; 171(17): 1560-1569.

17. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-Infected patients: a collaborative analysis of 18 Cohort Studies. *Lancet*. Apr 18 2009; 373 (9672): 1352-1363.
18. Campbell T, Smeaton L, Kumarasamy N, Flanigan T, Sanchez J, et al. And ACTG PEARLS A 5175 Study Team. Efficacy and safety of EFV with either co-formulated 3TC/ZDV or FTC/TDF for initial treatment of HIV- 1- infected Men and Women in Diverse Multinational Settings: ACTG PEARLS Study. Paper # 149LB CROI 2011.
19. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK; Study 934 Group. Tenofovir,emtricitabine, and efavirenz vs. Zidovudine,lamivudine and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354(3): 251-60.
20. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV- infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 257-65.
21. When to Start Consortium, Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, Funk, MJ. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV Cohort studies. *Lancet*. 2009, 373(9672):1352-63.
22. Althoff KN, Justice AC, Gange SJ, et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS*. 2010; 24(16): 2469-2479.
23. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV Infection. *N Engl j Med*. Jul 20 2015.
24. Cohen M, HPTN 052 Study Team. Antiretroviral treatment prevents HIV transmission: final results from the HPTN 052 randomized controlled trial. Presented at: 8th IASS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. 2015. Vancouver, Canada.
25. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus diferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. Apr 30 2009; 360(18): 1815-1826.
26. AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009; 4(5): e5575.
27. Lennox, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: multicentre, doublé-blind randodized controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9692): 796-806.
28. Macroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* 2001; 15(2): 185-194.
29. Katlama C, Valentin MA, Algarte-Genin M, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with VIH viral supression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136.*AIDS*. 2010; 24(15): 2365-2374.