

## ESTADIO ACTUAL DE LA INFECCION POR VIH

Eq. Tte. Cnel. (M) Juan M. Fierro Rebosio

*Departamento de Medicina del H.C.FF.AA.*

### RESUMEN

Puesta al día del diagnóstico, seguimiento y terapéutica de los pacientes infectados con VIH  
Introducción de la carga viral como guía pronóstica y de la indicación de la terapia junto al estudio de la población linfocitaria, haciendo énfasis en el número absoluto de linfocitos TD4.  
Uso de nuevos antiretrovirales, inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos e inhibidores de la proteasa.

### SUMMARY

Introduction to the virus load as a prognosis guide, and of the therapy prescription along with the study of lymphocyte population; putting emphasis on the absolute number of TD4 lymphocytes.  
Use of new antiretroviral agents, reverse transcriptase inhibitors, not nucleosides and protease inhibitors.  
New guidelines of treatment in the primary infection, in pregnant patients and in new born babies.  
Application of the triple plan and follow-up in occupational accidents.

### I. INTRODUCCION

Por ser el virus de la Inmunodeficiencia Humana Adquirida un patógeno de corta historia, su identificación data de principios de la década de los 80, los conceptos sobre la enfermedad y su tratamiento varían de un año y aún de un mes a otro.

La expansión de la infección por VIH ha ido creciendo y cambiando el concepto de modo de contagio, población afectada y sobre todo cual es la población de riesgo.

De ser una enfermedad de los homosexuales masculinos, se extendió a los drogadictos I/V siendo actualmente el contagio más común el heterosexual. Pero los mayores cambios se han visto en el tratamiento de la infección y en la prevención de su expansión por contagio vertical.

### II. HISTORIA

La investigación destinada a mejorar la terapia antiviral se dirigió desde un principio a tres objetivos:

1. Obtener drogas antivirales efectivas
2. Obtener una vacuna
3. Prevenir las complicaciones

A éstos tres objetivos debemos agregar un cuarto objetivo, que se desprende de éstos: disminuir la transmisión vertical.

En el curso de las investigaciones y al avanzar en el conocimiento de la biología del retrovirus de la

inmunodeficiencia humana (VIH) se fue alejando la posibilidad de lograr una vacuna efectiva.

A principios de la década del 90, se consideraba que la solución iba a ser una vacuna polivalente.

El descubrimiento de la enorme capacidad del VIH para variar su identidad antigénica, alejó rápidamente esta solución.

La aparición de un derivado nucleósido capaz de inhibir la enzima Transcriptasa Reversa encargada de transformar el ARN en ADN mostró otro camino.

Al Zidovudine, más conocido como AZT, siguieron otras drogas, DDI, DDC, 3TC, todas ellas de un mismo origen y con resistencias cruzadas, ya que la ductilidad del VIH para cambiar su formato antigénico, se repite en la capacidad de generar resistencia a las drogas.

Esto llevó a los investigadores a iniciar la búsqueda de drogas que actuaran al mismo nivel pero que tuvieran una diferente estructura química.

Hoy disponemos de un grupo de drogas agrupadas como anti-transcriptasa reversa no nucleósido-análogas, pertenecientes al grupo de los derivados del Thiocarboxanilide, y por último en 1995 se comenzó a investigar con drogas antivirales que actúan a otro nivel; estos forman el grupo de las antiproteasa. Existen 3 en uso clínico: Ritonavir, Saquinavir e Indinavir y una de próxima comercialización el Nelfinavir.

Disponemos entonces de tres grupos de drogas: dos que actúan bloqueando la "entrada" del VIH al núcleo celular, y uno que bloquea la "salida" del VIH de la célula.

### **Tratamiento actual de la infección por VIH:**

A partir de la Conferencia Mundial sobre VIH en Vancouver en julio de 1996 hubo un cambio radical en el tratamiento con drogas y en el control de laboratorio de la evolución de los pacientes con SIDA.

En diciembre de 1996, el Comité de Expertos del MSP elevó un informe que se hizo público sobre el laboratorio y el tratamiento de la infección por VIH. De acuerdo a ese informe nos vamos a referir al tema.

### **El laboratorio en la estadificación y en el control del tratamiento de la infección por VIH:**

La estadificación de la infección por VIH se basaba hasta 1996 en el conteo de los Linfocitos T4, su relación con los linfocitos T8, y la aparición de enfermedades oportunistas, algunas de las que se consideraban marcadoras de la etapa SIDA.

El concepto actual se basa en el número absoluto de linfocitos T4 por mm<sup>3</sup> y en la "carga viral".

Es de acuerdo a uno o a los dos parámetros que se adecua el tratamiento y se estadifica la enfermedad.

En nuestro medio se investiga la carga viral aunque todavía no como rutina, por lo tanto manejaremos más con el estudio de la Población Linfocitaria.

De acuerdo a la Población Linfocitaria, tres grandes grupos:

1. Más de 600 T4 por mm<sup>3</sup> = Portador asintomático sin inmunodepresión.
2. Entre 200 y 600 T4 = Inmunodeprimido.
3. Menos de 200 T4 o carga viral de más de 10.000 copias por mm<sup>3</sup> = SIDA.

No merece tratamiento.

2. Dos drogas inhibitoras de la transcriptasa reversa.
3. A lo anterior agregar una antiproteasa.

### **Prevención de las complicaciones:**

En pacientes en etapa 3:

- a) Neumocistes = Cotrimoxazol (Trimetropin Sulfa)
- b) Toxoplasmosis = igual a Neumocistes
- c) Tbc = Isoniazida + Rifampicina, 3 veces por semana
- d) Micosis, en especial Cándida = Fluconazol
- e) Con anticuerpos positivos para CMV: Ganciclovir

### **III. CONCLUSIONES**

El uso de triple o cuádruple plan (dos inhibidores de la transcriptasa reversa y dos inhibidores de la proteasa) han logrado remisiones con desaparición de virus circulante, se considera actualmente indetectable con menos de 50 copias por mm<sup>3</sup>.

Si bien no podemos hablar de curaciones ya que no podemos descartar los "santuarios", se abre una puerta a la curación definitiva.

### **IV. DROGAS ANTIVIRALES DISPONIBLES**

Se distinguen dos grupos, ya nombrados, con éste fin:

#### **1. Inhibidores de la transcriptasa reversa:**

Hay dos subdivisiones, los primeros históricamente, derivados nucleósidos y los últimos Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI).

Dentro de los primeros están:

- a) Zidovudine (AZT) se presenta en cápsulas de 100 mg, dosis máxima 600 mg en 2-3 tomas. Solución oral de 200 ml, pediátrica. Solución para infusión I/V, 10 mg/ml de uso en el pre-parto.
- b) Didanosina (ddl) se presenta en comprimidos de 100 mg. Dosis 2 comp c/12 hs.
- c) Zalcitabine (ddC) se presenta en comprimidos de 0,75 mg. Dosis 1 comp c/ 8 hs.
- d) Lamivudine (3TC) se presenta en comprimidos de 150 mg. Dosis 1comp c/12hs Solución oral de 240 ml, de uso en pediatría.

De estas como está escrito sólo el AZT es de uso parenteral y es el que mejor pasa la barrera hemato-encefálica. AZT y 3TC son las únicas de uso pediátrico. El segundo agrupamiento NNRTI está en una etapa III-IV.

Han demostrado utilidad en el tratamiento los derivados de la Thiocarboxanilide, no así los derivados del Thiodiazole.

Dentro de éstos los más experimentados son el Nevirapine que al igual que el AZT, tienen buena penetración encefálica y pasa libremente por la placenta. El Nevirapine se encuentra en plaza en comprimidos de 200 mg. Dosis 1 comp c/ 12 hs.

#### **2. Anti-proteasas:**

Fueron la gran adquisición de los años 95-96.

- a) Ritonavir, cápsulas de 100 mg. Dosis 12 cáps c/12 hs. Solución oral 80 ml Dosis 7,5 ml c/ 12 hs. Necesita cadena de frío.
- b) Saquinavir, comprimidos de 200 mg. Dosis 3 comp c/ 8 hs.
- c) Indinavir, cápsulas de 400 mg. Dosis 2 comp c/8 hs.
- d) Nelfinavir, aún no comercializado en nuestro medio.

No se admite más el tratamiento monodroga. De inicio siempre dos drogas inhibitoras de la TR. Una de ellas hasta no disponer de las NNRTI debe ser necesariamente AZT por su buena penetración encefálica, asociada a ddC, ddl o 3TC.

Al disponer de las nuevas drogas y para evitar la rápida aparición de mutantes resistentes, asociar un nucleósido a un no nucleósido.

## V. RECOMENDACIONES DEL COMITE DE EXPERTOS EN VIH-SIDA DEL MSP

### 1. Tratamiento de la Primoinfección:

**Definición:** Paciente que luego de un contacto infectante con VIH, por cualquiera de las vías de transmisión, habitualmente en un plazo de 4 a 6 semanas, desarrolla:

- Clínicamente:
  - a) Rush cutáneo, fiebre, poliadenomegalias, malestar general.
  - b) Meningitis aguda a LCR claro sin etiología demostrable.
  - c) Polineuritis.

Habiendo excluido otras etiologías.

- Paraclínicamente :
  - a) PCR positivo
  - b) anticuerpos anti-VIH negativos o en bajo título.
  - c) antigenemia p24.
  - d) descenso de linfocitos T4.

**Conducta:** Siempre se debe tratar con el objetivo de disminuir al máximo la multiplicación viral, disminuyendo en consecuencia el deterioro inmunitario, intentando mejorar el curso evolutivo de la infección.

**Drogas a emplear:** Triple plan con dos inhibidores de la transcriptasa reversa y un inhibidor de las proteasas.

Una de las drogas siguientes

- AZT
- 3 TC RITONAVIR
- ddl INDINAVIR
- ddC SAQUINAVIR
- AZT 600 mg/día ( en 4 dosis)
- ddC 2.25 mg /día ( en 3 dosis)
- ddl 400 mg /día ( en 2 dosis)
- 3TC 300 mg/día ( en 2 dosis)
- Saquinavir 1,8 g/día ( en 3 tomas)
- Indinavir 2,4 g/día ( en 3 tomas)
- Ritonavir 1,2 g/día ( en 2 tomas)

**Duración:** Si bien no hay consenso en cuanto a la duración de este tratamiento, este debe efectuarse como mínimo durante 6 meses, habiendo recomendaciones de un año.

### 2. Tratamiento de la infección avanzada:

El tratamiento de la infección avanzada se determinará de acuerdo a la carga viral. Una carga viral entre 7500 copias por ml a 15.000 es indicación de progresión a la etapa SIDA en menos de 5 años, por lo que debe recibir tratamiento.

Las recomendaciones internacionales proponen:

- a) para el paciente que no ha recibido nunca tratamiento dos alternativas:

- Doble plan con dos inhibidores de la transcriptasa reversa, AZT más otro de los disponibles.
- Triple plan con dos inhibidores de la transcriptasa reversa y un inhibidor de la proteasa.

- b) para el paciente que ya fue tratado en alguna oportunidad:

- Triple plan.

- c) para el paciente con más de 15.000 copias por mm<sup>3</sup>:

- Triple plan.

Mientras no esté disponible la carga viral se recomienda comenzar el tratamiento con doble plan en aquellos pacientes que presenten linfocitos T4 entre 350 y 500, sin indicadores de progresión, o una disminución rápida del número de T4, aunque su línea de base no descienda de 500.

Se recomienda comenzar el tratamiento con triple plan, en aquellos pacientes que:

- a) Presenten linfocitos T4 menos de 500 por mm<sup>3</sup> con por lo menos un indicador clínico de progresión de la enfermedad, por ejemplo candidiasis persistente tratada, herpes zoster, herpes simple recidivante, dermatitis seborreica severa, fiebre no explicada, sudores nocturnos o pérdida de peso.
- b) 350 T4 por mm<sup>3</sup> independiente del estado clínico.
- c) Descenso de T4 mayor de 100 en el último año.

### 3. Conducta en embarazadas:

Previo ofrecimiento de test con consejería, en aquellas pacientes infectadas por VIH se realizará la prevención de la transmisión vertical de la infección mediante la administración de AZT a partir de las 12 a 14 semanas de gestación, a dosis habituales.

Al inicio del trabajo de parto se debe administrar AZT I/V, 2 mg por Kg. de peso en la primer hora, seguido de perfusión de 1 mg por Kg por hora durante el trabajo de parto y el parto hasta cortar el cordón. Si se efectúa cesárea se debe comenzar AZT 4 horas antes del procedimiento con iguales dosis.

### 4. Hijos de madres VIH positivas:

**Conducta en recién nacidos:** Al recién nacido de madre VIH positiva, se le administrará inmediatamente después del nacimiento, jarabe de AZT por 6 semanas independientemente del tratamiento materno. Dosis : 2mg/kg dosis 4 veces por día.

**Conducta en lactantes o niños:** Confirmada la infección (2 PCR positivos o 2 Ag.p24 positivos separados por un mes, excluyendo sangre de cordón o si es mayor de 18 meses, 2 ELISAS positivos confirmados por Western Blot) doble plan:

- AZT 160 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal por dosis c/ 6 hs, más ddl 300 400 mg m<sup>2</sup> día en 2 ó 3 tomas diarias.
- AZT 160 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal por dosis c/ 6 hs más 3TC 4 mg por Kg 2 veces al día (máximo 300 mg diarios).