

Seguiment del tractament antiretroviral de l'adult

J. MALLOLAS

La infecció per l'HIV és un procés crònic, per aquest motiu els pacients hauran de controlar-se periòdicament durant anys. L'anamnesi, l'exploració física i les proves complementàries són els instruments que permetran conèixer l'estadi clínic i immunològic d'aquests pacients i, així, indicar quan ha d'instaurar-se el tractament antiretroviral i la profilaxi primària enfront de diferents infeccions oportunistes. A més, atès que el tractament antiretroviral ha millorat la supervivència a llarg termini, han d'avaluar-se simultàniament altres problemes generals de salut, com la malaltia hepàtica pels virus de l'hepatitis B o C, o el risc de malaltia cardiovascular, que poden agreujar-se per la coinfecció per l'HIV o el tractament antiretroviral.

ABANS D'INICIAR EL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL

Abans d'iniciar el tractament antiretroviral han d'efectuar-se una sèrie de proves complementàries basals, com són una analítica general, un electrocardiograma i una radiografia de tòrax, que serveixin de referència per a futurs controls. A tots el pacients se'ls ha de sol·licitar marcadors dels

virus de l'hepatitis A i B (vacunació en seronegatiu), així com de la C i, si són portadors de l'antigen Austràlia, de la D. Si l'antigen Austràlia és positiu, es determinarà la càrrega viral del VHB (DNA) i, si la serologia per als virus de l'hepatitis C és positiva, haurà de realitzar-se una càrrega viral del VHC (RNA), que demostraran, en cas que siguin positius, que existeix infecció crònica per aquests virus. A les dones se'ls ha d'efectuar citologia cervical cada 6 mesos, ja que poden presentar infeccions per papilomavirus, que tenen un risc elevat de displàsia cervical i de carcinoma cervical invasiu. A tots els pacients amb activitat sexual també se'ls ha de realitzar una serologia luètica. Amb la finalitat d'identificar infeccions latents i, així, poder prevenir-les mitjançant profilaxi primària, s'efectuarà un PPD, multi-test cutàni i serologies per a *Toxoplasma gondii* i citomegalovirus.

Per conèixer l'estat immunològic del pacient i l'activitat viral de l'HIV es sol·licitaran les subpoblacions limfocitàries CD4 i CD8 i la càrrega viral plasmàtica HIV, respectivament.

Aquesta informació ens permetrà conèixer:

- 1) Risc que té el pacient de desenvolupar la sida.
- 2) Moment d'iniciar el tractament antiretroviral.
- 3) Moment d'instaurar la profilaxi primària enfront de determinats microorganismes com *Pneumocystis carinii*, *T. gondii* (en els pacients amb serologia positiva), citomegalovirus i *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Atès que els tractaments antiretrovirals poden originar o estar relacionats amb dislipèmies, es recomana realitzar basalment determinacions de glucèmia i perfil lipídic, aquesta última que inclogui la determinació de triglicèrids, colesterol total i les fraccions (LDL/HDL).

PROFILAXI PRIMÀRIA I SECUNDÀRIA DE LES INFECCIONS OPORTUNISTES

La infecció per l'HIV origina una immunodepressió cel·lular ja que causa una depleció crònica i progressiva del nombre de limfòcits CD4. La majo-

ria d'infeccions oportunistes apareixen quan la immunodepressió és greu. La cronologia d'aquestes infeccions dependrà de l'equilibri entre la virulència del microorganisme i el grau d'immunodepressió del pacient. Així, la tuberculosi i la candidiasi solen observar-se per sobre dels 200 limfòcits CD4/ μ l, mentre que la pneumònia per *P. carinii* i la toxoplasmosi cerebral apareixen per sota dels 200 i 100 limfòcits CD4/ μ l, respectivament. Finalment, les infeccions per *Cryptococcus neoformans*, *M. avium-intracellulare* i citomegalovirus s'observen en fases molt avançades de la malaltia. L'origen d'aquestes infeccions oportunistes pot ser el següent:

- 1) Reactivació d'una infecció latent adquirida anys abans: és la causa més freqüent i solen ser primoinfeccions asimptomàtiques com succeeix amb *Mycobacterium tuberculosis*, *T. gondii*, *P. carinii*, virus del grup herpes (citomegalovirus, virus d'Epstein-Barr, herpes simple i herpes varicel·la-zòster) i altres virus com el JC, causant de la leucoencefalopatia multifocal progressiva. En alguna d'aquestes entitats també és possible la reinfecció exògena.
- 2) Infecció exògena: aquests pacients poden adquirir infeccions noves pels mateixos mecanismes que l'hoste immunocompetent. S'adquireixen per via digestiva les infeccions per *Isoospora belli*, *Cryptosporidium* i *Microporidaum*, i per via respiratòria *C. neoformans*.
- 3) Proliferació de gèrmens sapròfits de pell i mucoses. La candidiasi oral, esofàgica i vaginal són els exemples més típics d'aquest mecanisme. Atès que la majoria d'infeccions són una reactivació d'una infecció latent adquirida anys abans, es pot conèixer quines infeccions ha tingut el pacient mitjançant la pràctica d'un PPD i sol·licitant les serologies per als gèrmens en qüestió. El risc de reactivació apareix quan la immunodepressió és greu (menys de 200 CD4/ μ l), a excepció de *M. tuberculosis*. És per això que les profilaxis primàries per prevenir la reactivació d'aquestes infeccions ha d'instaurar-se a partir d'aquest moment.

Si un pacient desenvolupa una infecció oportunista, la resposta al tractament en la fase aguda sol ser bona. Tanmateix, com que en aquests pacients persisteix la immunodepressió cel·lular i a causa de les carac-

terístiques d'aquest tipus de microorganismes (intracel·lulars, absència de fàrmacs actius enfront de les formes quístiques de protozoos i sobre el provirus integrat en el DNA cel·lular), la taxa de recidives és molt alta, s'ha d'efectuar un tractament de manteniment o profilaxi secundària per evitar les recaigudes.

Actualment existeix la possibilitat de retirada de les profilaxis en aquells pacients en què es recupera la xifra de limfòcits CD4 per sobre de 200/ μ l de manera mantinguda (més de 3 a 6 mesos) i que presenten una càrrega viral de l'HIV parcial o totalment suprimida i estable. La millora de la resposta immunològica amb tractaments antiretrovirals d'alta eficàcia pot comportar una recuperació de la resposta proliferativa enfront de diversos microorganismes, així com de cèl·lules verges després de 3 a 6 mesos de tractament. En qualsevol cas, la retirada de la profilaxi primària pot ser més segura que la de la profilaxi secundària, ja que la recuperació de la capacitat de resposta a una infecció que ja s'ha tingut (i davant la qual, per tant, ha fracassat el sistema immunitari) és més complexa. Ja existeixen dades en la literatura que permeten la retirada de les profilaxis primària i secundària de *P. carinii* i toxoplasma, la primària de *M. avium-intracellulare* i la secundària de citomegalovirus i criptococ.

Finalment, ha de tenir-se en compte que el pacient HIV amb més de 200 limfòcits CD4/ μ l ha de vacunar-se amb la vacuna anti-pneumocòccica (repetir-la al cap de 6 anys) i anualment vacunar-se de la grip.

RECOMANACIONS GENERALS

SOBRE EL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL

La decisió d'iniciar un tractament antiretroviral ha de basar-se en tres elements: l'existència o absència de símptomes relacionats amb la infecció per l'HIV, la càrrega viral plasmàtica de l'HIV i el recompte de limfòcits CD4. En els pacients amb infecció per l'HIV simptomàtica es recomana iniciar el tractament antiretroviral en tots els casos, fins i tot en els que el recompte de limfòcits CD4 és inferior a 200/ μ l. En els que tenen entre 200 i

350 limfòcits CD4/ μ l pot considerar-se en tots els casos, independentment de la xifra de càrrega viral de l'HIV, encara que, lògicament, en aquests casos es recolza molt més l'inici de tractament antiretroviral quan major és la càrrega viral. En els casos amb limfòcits CD4 entre 350/ μ l i 500/ μ l només ha de considerar-se el tractament en aquells en què concomitantment la càrrega viral HIV és superior a 30.000 còpies/ml. Les recomanacions actuals (2001) no consideren oportú el tractament antiretroviral en persones amb més de 500 CD4/ μ l, independentment de la xifra de càrrega viral HIV. L'inici del tractament antiretroviral no és urgent en els pacients amb una infecció crònica per l'HIV. Atesa la importància que té realitzar correctament el tractament antiretroviral, convé, abans d'iniciar la teràpia, avaluar el pacient per identificar les possibles situacions concomitants que poden dificultar una correcta adhesió al tractament i corregir-les. Si el pacient no està preparat, en general és millor posposar l'inici del tractament antiretroviral. Hem de conèixer el seu tipus de vida: els hàbits, els horaris de treball i dels àpats per, així, adequar el tractament al pacient i no a l'inrevés. El nombre de fàrmacs antiretrovirals actuals i les diferents combinacions possibles, permeten adequar el tractament al pacient en la majoria dels casos. És important conèixer la medicació concomitant que pren o que ha de prendre per evitar interaccions farmacocinètiques que potencien la toxicitat i disminueixin l'eficàcia dels fàrmacs que rebí.

Si es decideix que el pacient iniciï el tractament antiretroviral, és imprescindible que en el moment de la prescripció i dispensació de fàrmacs s'ofereixi informació detallada, suport i accessibilitat en tots els aspectes relacionats amb el tractament. Durant el tractament antiretroviral l'avaluació periòdica de l'adhesió és imprescindible i haurà de tenir-se en compte en la presa de decisions terapèutiques. Com que no existeix un únic mètode fiable per a la seva avaluació, es recomana utilitzar diverses tècniques, com l'entrevista i el qüestionari estructurat, el recompte de la medicació sobrant i l'assistència a les cites de dispensació de fàrmacs, juntament amb l'evolució clínica i analítica del pacient. Per això, és imprescindible que existeixi bona coordinació entre tots els estaments implicats i,

en especial, entre clínics i farmacèutics. Si es detecta falta d'adhesió s'ha d'intervenir per corregir la situació i, en situacions extremes, pot valorar-se la suspensió del tractament, ja que un tractament antiretroviral incorrecte afavorirà el fracàs terapèutic amb aparició de resistències i limitació de futures opcions de tractament per al pacient. L'objectiu final del tractament actual és aconseguir una virèmia HIV indetectable, recuperació immunitària el més completa possible en quantitat i qualitat mitjançant un tractament còmode, fàcil i amb els mínims efectes adversos, tot això de manera indefinida.

Canvi del tractament antiretroviral

Abans de decidir el canvi d'un tractament antiretroviral s'han de tenir en compte diversos factors:

- 1) Analitzar l'evolució de la càrrega viral HIV i la xifra de CD4 i confirmar aquests valors amb una segona anàlisi abans de modificar el tractament.
- 2) Interrogar el pacient sobre l'aparició d'efectes adversos, el grau de compliment, el seguiment d'horaris i restriccions dietètiques, així com l'administració d'altres fàrmacs.
- 3) Avaluar la història farmacològica del pacient i les raons que van obligar a realitzar canvis de tractament en el passat.
- 4) Tenir en compte les possibles opcions disponibles per al futur en cas que el pacient fracassi en el tractament que es pretén iniciar.
- 5) Considerar efectuar un estudi de resistències o valorar dades obtingudes anteriorment sobre resistències a l'HIV, si és el cas.
- 6) Comentar amb el pacient la seva disponibilitat per complir correctament el nou tractament.

Amb tot això el que es pretén és aclarir si el fracàs del tractament es deu a selecció de resistències, a problemes farmacocinètics, a mala adhesió, a toxicitat o a uns quants d'aquests factors a la vegada. Les principals recomanacions per canviar correctament a un nou tractament són:

- 1) Substituir el fàrmac que produeix toxicitat per un altre de la seva mateixa família però millor tolerat.
- 2) Substituir el major nombre de fàrmacs possible quan se sospita fracàs per resistències i no es disposa de l'estudi de resistències. En aquest cas només s'hauria de canviar els fàrmacs compromesos. S'ha de tenir en compte que la interpretació dels estudis de resistència és complexa i pot requerir la participació d'un expert.
- 3) Evitar canvis entre fàrmacs amb perfil de resistències similar. Després d'un canvi de tractament, l'objectiu ha de seguir essent mantenir la virèmia HIV indetectable de forma indefinida. No obstant això, cal considerar algunes excepcions a aquesta norma general, com són els pacients que han presentat múltiples fracassos terapèutics i són portadors de virus multiresistents o aquells que han desenvolupat toxicitat greu amb diversos antiretrovirals. En aquests casos, pot plantejar-se com a objectiu que la xifra de CD4 es mantingui en un rang de certa seguretat (més de 200/ μ l) amb un tractament ben tolerat encara que aquest no aconsegueixi la virèmia indetectable.

Suspensió del tractament antiretroviral

Amb els fàrmacs antiretrovirals actualment disponibles no sembla possible aconseguir la completa eradicació de l'HIV en les persones infectades. En un nombre molt reduït de pacients en què es va iniciar el tractament antiretroviral durant la infecció aguda simptomàtica s'ha aconseguit preservar i estimular una resposta cel·lular enfront dels antigens de l'HIV capaç de controlar la replicació viral sense medicació específica. Fora d'aquests casos anecdòtics, hi ha dues situacions en què podria plantejar-se la suspensió del tractament antiretroviral, sempre de forma transitòria i sota estret monitoratge mèdic. La primera seria l'anomenada "suspensió estructurada del tractament", indicada en pacients amb virèmia controlada i bona situació immunològica. Aquesta estratègia pretén estimular una resposta de la immunitat cel·lular enfront de l'HIV, a la manera d'una vacuna terapèutica, a partir dels ascensos i descensos de la

càrrega viral que segueixen a la suspensió i restauració del tractament antiretroviral. Les dades actuals disponibles semblen indicar que la resposta immunitària que es genera en pacients que van iniciar el tractament antiretroviral en la fase crònica-asintomàtica de la infecció en la majoria de casos no és suficientment potent com per controlar la virèmia sense necessitat de fàrmacs, a diferència del que succeeix en els pacients en què es va iniciar el tractament antiretroviral en la fase aguda-sintomàtica en què la possibilitat de controlar la virèmia sense fàrmacs sembla ser superior. La segona situació en què es pot valorar la suspensió transitòria i sota control mèdic del tractament antiretroviral és en el cas dels pacients multitractats en fracàs virològic amb escasses opcions terapèutiques. Amb la suspensió del tractament antiretroviral s'aconsegueix que les poblacions de virus mutats siguin substituïdes per virus sensibles, ja que els primers tenen menor capacitat replicativa i només tenen avantatge en presència del fàrmac a què són resistents. Aquest canvi a població salvatge es produeix en la majoria de pacients amb només 2 mesos sense tractament i, en la meitat d'ells, s'aconsegueix una virèmia indetectable al cap de 6 mesos de reiniciada una combinació antiretroviral de rescat. Com a contrapartida, la suspensió del tractament antiretroviral i l'aparició de virus sensibles (*wild type*) pot conduir a un descens important de CD4 amb el consegüent risc d'aparició d'esdeveniments oportunistes pel que la suspensió del tractament antiretroviral en els casos multitractats amb fracàs virològic ha d'avaluar-se cas per cas de manera molt individualitzada i tenint en compte la toxicitat provocada pel tractament. En moltes ocasions, si la xifra de CD4 és estable, la càrrega viral no aconsegueix xifres molt elevades i el tractament és ben tolerat, se sol optar per mantenir el tractament antiretroviral.

Efectes secundaris

Respecte als efectes secundaris, una vegada el pacient i el metge han convingut determinada pauta de tractament antiretroviral, el metge ha d'explicar amb detall la manera o maneres potencials de prendre cada

fàrmac, els fàrmacs que ha d'evitar, els potencials efectes secundaris, així com la forma de minimitzar-los, evitar-los o prevenir-los. Una vegada iniciat el tractament antiretroviral ha de monitorar-se la possible aparició d'efectes adversos que poden dividir-se, a efectes pràctics, en aguts (apareixen en qüestió de setmanes) o crònics (apareixen en mesos). Els aguts solen ser més fàcils de manejar i normalment reversibles, mentre que els crònics, i entre ells especialment la síndrome de lipodistròfia, són més difícils de manejar i en molts casos difícilment reversibles.

Periodicitat dels controls

Una vegada que s'ha iniciat el tractament antiretroviral, és recomanable efectuar un primer control al cap de 2 a 4 setmanes per monitorar l'adhesió i els efectes secundaris immediats. Ha de facilitar-se l'accessibilitat del pacient al metge que va recomanar el tractament antiretroviral, bé de forma directa mitjançant una visita o bé a través del telèfon. Si l'adhesió és correcta i no existeixen efectes secundaris, aquests aspectes han de monitorar-se i reforçar-se cada 3 mesos coincidint amb les visites clíniques. Una vegada iniciat el tractament antiretroviral i si no existeix una situació que aconselli el contrari, la periodicitat dels controls clinicoevolutius sol ser de cada 2 a 3 mesos, en què s'efectua una valoració clínica del pacient amb especial èmfasi en el tractament antiretroviral (problemes per prendre'l, possibles errades d'administració, desenvolupament d'efectes adversos) i s'avalua analíticament l'evolució del pacient mitjançant els següents paràmetres: hemograma complet amb recompte i fórmula leucocitària, bioquímica bàsica que inclou glucèmia, triglicèrids, creatinina, colesterol (i les seves fraccions LDL/HDL), àcid úric, transaminases, fosfatasa, alcalina, gammaglutamil-transpeptidasa, ionograma, lipasa i amilasa, subpoblacions limfocitàries CD4/CD8 i càrrega viral HIV.

En funció del pacient i del moment evolutiu, òbviament, pot ser precís sol·licitar altres proves analítiques.

Si el pacient no té criteris de tractament antiretroviral o no desitja tractar-se, és aconsellable efectuar controls de la infecció per l'HIV cada

3 a 6 mesos amb especial èmfasi a les subpoblacions cel·lulars CD4/CD8 i la càrrega viral HIV.

RECOMANACIONS GENERALS ALS PACIENTS INFECTATS PER L'HIV

- 1) Mecanismes de transmissió de l'HIV: s'han d'explicar els mecanismes de transmissió de l'HIV i les mesures preventives que han de realitzar per evitar que es reinfecti o transmeti la infecció i insistir en la importància d'adoptar determinats hàbits. En les relacions sexuals ha de conèixer les pràctiques de risc baix i nul, i utilitzar el preservatiu, que permet també prevenir la transmissió d'altres malalties de transmissió sexual. Els drogaaddictes han de remetre's a un centre especialitzat per a la seva deshabituació i si persisteix el consum de drogues, insistir en la utilització de xeringues estèrils i, sobretot, no compartir el material d'injecció. Aquests pacients han de saber que no poden donar òrgans, sang o semen.
- 2) Normes per a la prevenció de determinades infeccions: s'han de donar una sèrie de normes d'actuació en la vida quotidiana per evitar, en tant que possible, l'exposició a patògens oportunistes. Aquestes normes inclourien, recomanacions sobre els menjars o begudes, contacte amb animals i consells per realitzar viatges a zones endèmiques de certs patògens.
- 3) Normes per evitar els estímuls del sistema immunitari: s'han d'evitar aquests estímuls, ja que poden actuar com a cofactors de progressió de la malaltia, els dits estímuls poden ser malalties de transmissió sexual, consum de drogues o malnutrició.
- 4) Oferir suport psicològic si ho necessiten: els pacients als que se'ls comunica que han de rebre tractament antiretroviral poden presentar problemes emocionals pel canvi que això comporta en la seva vida i pels possibles efectes secundaris del tractament.

- 5) A les dones en edat fèrtil i que desitgin quedar embarassades se les ha d'informar que existeix contraindicació absoluta respecte això i, per tant, caldrà que un expert valori de forma precisa els pros i els contres d'un embaràs, tant per part de la mare com per part del nen, perquè la dona pugui prendre la decisió que consideri més oportuna en cada cas.
- 6) Efectuar educació sanitària entre les persones que conviuen amb el pacient: han de saber que per conviure no es transmet la infecció per l'HIV, però que, en canvi, no han de compartir utensilis que poden contaminar amb sang (per exemple, raspalls de dents, fulles d'afaitar). El lleixiu, fins i tot diluït, és un bon desinfectant per netejar superfícies o utensilis contaminats amb sang.

BIBLIOGRAFIA

- Anònim. *Guidelines for the performance of CD4 T-cell determinations in persons with human immunodeficiency virus infection*. MMWR 1992; 41: 1-17.
- Bartlett, J.G. *The Johns Hopkins Hospital 2000-2001 Guide to medical care of patients with HIV infection*. 9a ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000.
- Centers for Diseases Control. *1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance of definition for AIDS among adolescents and adults*. MMWR 1992; 41: 1-19.
- Levine, A.M. *Evaluation and management of HIV-infected women*. Ann Intern Med 2002; 136: 228-242.
- Mellors, J.W., Muñoz, A., Giorgi, J.V. i cols. *Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection*. Ann Intern Med 1997; 126: 946-954.
- Miró, J.M., Antela, A., Arrizabalaga, J. i cols. pel Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) i pel Consejo Asesor Clínico (CAC) de la Secretaría Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). *Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento anti-retroviral en pacientes adultos infectados por el VIH en el año 2000*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18: 329-351 i 396-412.

- Miró, J.M., García, F., Moreno, A. i cols. *Control de los adultos y adolescentes infectados por el VIH-1. Carga viral*. A: Gatell, J.M., Clotet, B., Podzamczer, D., Miró, J.M., Mallolas, J. (Eds.). *Guía Práctica del SIDA: Clínica, diagnóstico y tratamiento*. 6a ed. Masson, Barcelona 2000; 147-174.
- Moss, A.R., Bacchetti, P. *Natural history of HIV infection*. *AIDS* 1989; 3: 55-61.
- Recommendations from CDC Working Group. *Guidelines for laboratory test result reporting of human immunodeficiency virus type 1 ribonucleic acid determination*. *MMWR* 2001; 50: 1-12.
- Reiter, G.S. *Comprehensive clinical care: Managing HIV as a chronic illness*. *AIDS Clin Care* 2000; 12: 13-19.
- Rutherford, G.W., Lifson, A.R., Hessel, N.A. i cols. *Course of HIV infection in a cohort of homosexual and bisexual men: An 11 year follow-up study*. *Br Med J* 1990; 301: 1183-1188.
- Tsoukas, C.M., Bernerd, N.F. *Markers predicting progression of human immunodeficiency virus-related disease*. *Clin Microb Review* 1994; 7: 14-28.
- 2001 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group and Infectious Diseases Society of American. November 28, 2001.

ADRECES D'INTERÈS A INTERNET

- <http://www.aidsmap.com>
- <http://www.gesidaseimc.com>
- <http://www.hivatis.org>
- <http://www.hivinsite.ucsf.edu>
- <http://www.prous.com/ttmsida>