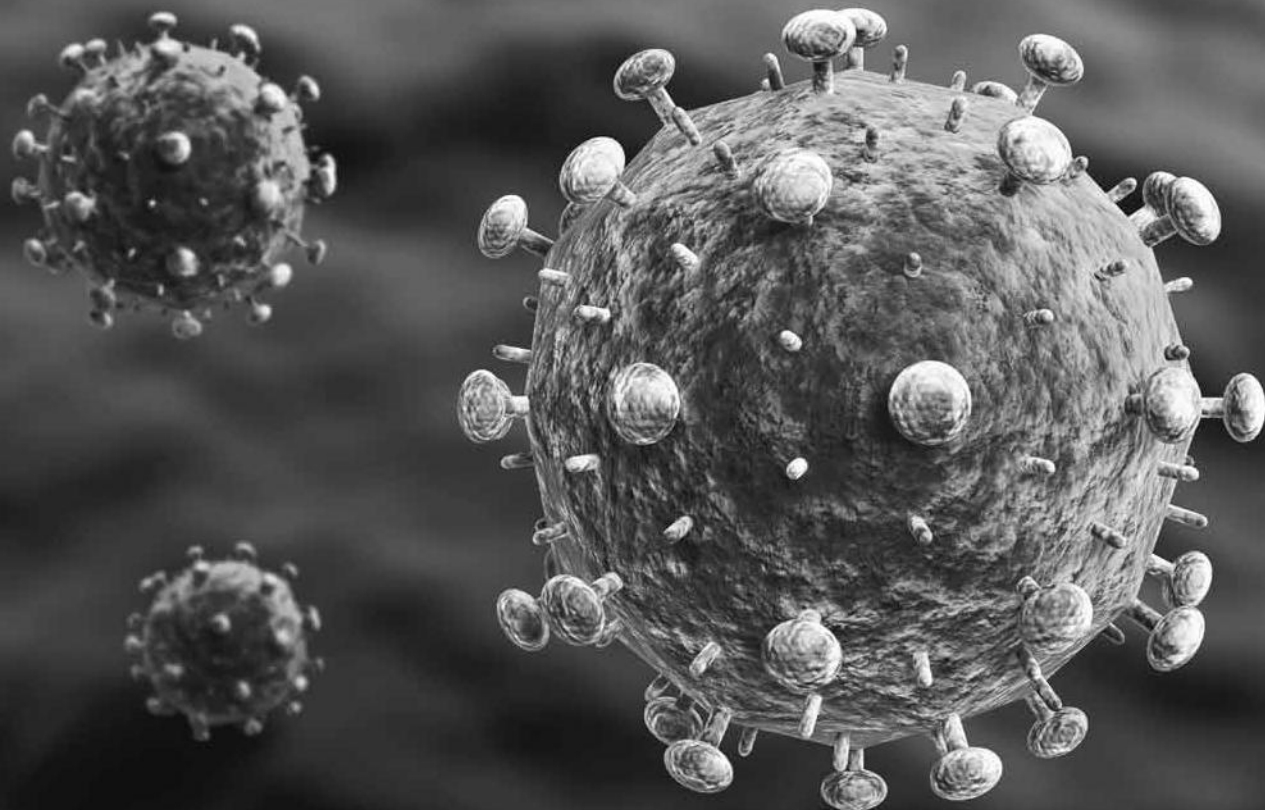




GUIA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE LAS PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIH/SIDA EN VENEZUELA

PROGRAMA NACIONAL DE SIDA/ITS



AUTORIDADES

Dr. Francisco Armada

Ministro del Poder Popular para la Salud.

Dra Pasqualina Curcio

Viceministra de Redes de Salud Colectiva.

Dra. Maryori Chavez

Directora General de Programas de Salud.

Dra. Sadry Guerra

Directora de Salud Segura.

Dr. Miguel Morales

Coordinador Programa Nacional de SIDA/ITS.

Caracas, Marzo 2014.

Programa Nacional de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida e Infecciones de Transmisión Sexual (PNSIDA/ITS).

Ministerio del Poder Popular Para la Salud (MPPS), Viceministerio de Redes de Salud Colectiva, Dirección General de Programas de Salud, Dirección de Línea Salud Segura. Venezuela. Centro Simón Bolívar, Torre Sur, Piso 8, Oficina 824.
www.mpps@gob.ve

GUIA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE LAS PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIH/SIDA EN VENEZUELA. QUINTA EDICIÓN. 2014-2016.

Impreso y Hecho en Venezuela.

Para la reproducción parcial o total de esta guía será necesario contar con la autorización del PNSIDA/ITS del MPPS.

AGRADECIMIENTOS

A los miembros de la Sociedad Venezolana de Infectología (SVI), la Sociedad Venezolana de Pediatría (SVP) y la Sociedad Venezolana de Inmunología que han participado en la redacción y discusión de esta guía. A los miembros de la Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología que han participado en el consenso de esta guía.

Esta guía ha sido revisada, redactada, discutida realizándose un consenso, basado en evidencia, por médicos especialistas en VIH/Sida de comprobada trayectoria en el país con el objetivo de brindar este aporte para el beneficio de las personas que viven con VIH/Sida en la República Bolivariana de Venezuela. Los médicos se mencionan a continuación:

COORDINADOR GENERAL

Dra. Marbelys Hernández P,
Internista Infectólogo, Hospital "Dr. Felipe

Guevara Rojas", El Tigre, Anzoátegui.

Coordinadora del Comité Nacional de

Resistencia ARV del MPPS, Caracas.

COORDINADORES DE MESAS DE TRABAJO (ORDEN ALFABETICO)

Dra. Ana Carvajal,Infectólogo,
Hospital Universitario Caracas, Caracas

(Mujer en edad fértil y embarazadas).

Dr. Leopoldo

Deibis,Inmunólogo,Instituto de Inmunología UCV, Caracas (Cambio de tratamiento en adultos

y Resistencia antirretroviral).

Dr. Napoleón Guevara, Internista

infectólogo, Hospital Universitario Caracas, Caracas (Comorbilidad y Coinfecciones frecuentes en VIH).

Dra. Marbelys Hernández, Internista Infectólogo, Hospital "Felipe Guevara Rojas", El Tigre, Anzoátegui (Infección aguda, SIRS, infección crónica e inicio de tratamiento

en adultos).

Dra. María Graciela López, Pediatra

Infectólogo, Hospital "J.M. de los Ríos", Caracas (Niños, niñas y adolescentes, inicio y cambio, adherencia e inmunizaciones).

Dra. Andreina Sánchez, Internista

Infectólogo, Hospital Vargas de Caracas, Caracas (Prevención en VIH, incluido postexposición laboral y no laboral, vacunas y adherencia antirretroviral en adultos).

AUTORES REDACTORES (ORDEN ALFABÉTICO)

Dr. Ernesto Alayo, Internista Infectólogo, Hospital

"Uyapar", Puerto Ordaz, Estado Bolívar.

Dr. German Angeli, Internista Infectólogo, Hospital IVSS "Dr Luis Ortega", Porlamar, Nueva Esparta.

Dr. Oswaldo Briceño, Infectólogo, Hospital"Manuel Nuñez Tovar", Maturín, Monagas.

Dr. Martin Carballo, Internista

Infectólogo,Hospital Universitario de Caracas, Caracas.

Dra. Ana Carvajal, Infectólogo, Hospital Universitario de Caracas, Caracas.

Dra Zenaida Castillo, Internista Infectólogo, Hospital IVSS "Angel Larralde", Valencia, Estado Carabobo.

Dr. Mario Comegna, Internista Infectólogo, Hospital Vargas de Caracas, Caracas.

Dra. Krisell Contreras, Internista Infectólogo, Hospital IVSS "Patrocinio Peñuela Ruiz", San Cristobal, Táchira.

Dra. Elida Dapena, Pediatra, Componente pediátrico de VIH, Barquisimeto, Estado Lara.

Dra. Fatima De Abreu, Internista Infectólogo, Hospital IVSS "Domingo Luciani", Caracas.

Dr. Leopoldo Deibis, Inmunólogo, Instituto de Inmunología, UCV, Caracas.

Dra. Tatiana Drummond, Pediatra Infectólogo, Sección Pediatría Médica Infecciosa, Hospital Universitario de Caracas, Caracas.

Dra. María Dolores Fernández,

Internista Infectólogo, CAI "Dr Julio Carrasquel", Hospital Civil, Maracay, Aragua.

Dr. Napoleón Guevara, Internista Infectólogo, Hospital Universitario Caracas, Caracas.

Dra. Marbelys Hernández, Internista Infectólogo, Hospital "Felipe Guevara Rojas", El Tigre, Anzoátegui.

Dra. Moraima Hernández, Infectólogo, Hospital "Maternidad Concepción Palacios", Caracas.

Dra. María Eugenia Landaeta, Internista Infectólogo, Hospital Universitario de Caracas, Caracas.

Dra. María Graciela López, Pediatra Infectólogo, Unidad de VIH, Hospital "J. M. de los Ríos", Caracas.

Dr. Miguel Morales, Infectólogo, Servicio de Infectología, Hospital Militar "Carlos Arvelo", Caracas.

Dra. Maribel Morillo, Infectólogo,
Hospital "Patricio Peñuela Ruiz", Cumaná,
Sucre.

Dra. Francia Moy, Internista Infectólogo,
Hospital Militar "Carlos Arvelo", Caracas.

Dr. Rafael Navas, Pediatra
Infectólogo, Hospital Central de Maracay,
Aragua.

Dr. Omar Plata, Internista Infectólogo, Centro
Médico Total, Puerto la Cruz, Anzoátegui.

Dra. Marjorie Rasmeyn, Internista
Infectólogo, Universidad Experimental
"Francisco Miranda", Coro, Falcón.

Dra. Yajaira Roldán, Internista
Infectólogo, Hospital "José Ignacio Baldó",
Caracas.

Dr. Anselmo Rosales, Inmunólogo, Centro
de Inmunología IVSS "San Bernardino",
Caracas.

Dra. Andreina Sánchez, Internista
Infectólogo, Hospital Vargas de Caracas,
Caracas.

Dra. Marisol Sandoval, Internista
Infectólogo, Hospital "Ruiz y Paez",
Ciudad Bolívar, Bolívar.

Dra. Mirian Sotolongo, Inmunólogo,
Ambulatorio Urbano III, "Dr. Francisco
Gómez" y Hospital Chiquinquirá,
Maracaibo, Zulia.

Dr. José Antonio Suárez, Pediatra
Infectólogo, Instituto de Medicina
Tropical, UCV, Caracas.

Dra. Tibisay Triana, Pediatra Infectólogo,
Hospital "Luis Razetti", Barcelona,
Anzoátegui.

Dra. Patricia Valenzuela, Internista
Infectólogo, Hospital Vargas de Caracas,
Caracas.

Grupo Asesor. Revisión 2014:

Dr. Napoleón Guevara (SVI)

Dr. Mario Comegna

Dr. Anselmo Rosales

Dra. Ana Carvajal

Dra. María Graciela López

Dra. Nhatly Brito

Dra. Bertha Gómez (OPS)

Lic. Soledad Pérez (OPS)

Dra. Alejandra Corao (ONUSIDA)

Dr. Miguel Morales (PNSIDA/ITS)

COLABORADORES EN EL CONSENSO

Dra. Deisy Matos, Directora de Salud Segura del
MPPS, Coordinador Nacional del PNSIDA/ITS.

Lic. Carolina Cedeño, Farmacéutico
Jefe del Depósito ARVs del PNSIDA/ITS.

Prof. Pasqualina Curcio, Departamento
de Ciencias Económicas y Administrativas
de la Universidad Simón Bolívar, Caracas.

Srta. Adilay Rivera, Componente
de Atención del PNSIDA/ITS,
Asistente del CONARESAR.

ABREVIATURAS

| | |
|---|--|
| ABC Abacavir | HBIG inmunoglobulina para hepatitis B |
| ADN Acido desoxirribonucleico | HD Histoplasmosis diseminada |
| AINES Antiinflamatorio no esteroideo | HSH Hombre que tiene sexo con hombre |
| AL Acidosis láctica | HTA Hipertensión arterial |
| ALT Alanina aminotransferasa (oTGP: transaminasaglutámico pirúvica) | HZ Herpes Zoster |
| APA Academia Pediatría americana | IDV Indinavir |
| ARN Acido ribonucleico | IF Inhibidores de Fusión |
| ARVs Antirretrovirales | Ig Inmunoglobulina |
| ATMI Atazanavir | IGIV Inmunoglobulina endovenosa |
| AST Aspartato aminotransferasa (oTGO:transaminasa glutámico oxalacética) | II Inhibidores de Integrasa |
| AZT Zidovudina (también conocida comoZDV) | IO Infecciones Oportunistas |
| CDC Center for disease control and prevention | IP Inhibidor de la proteasa |
| CD4 Contaje de linfocitos T CD4 | IP/r Inhibidor de la proteasa reforzado con dosisbajas de RTV |
| CMV Citomegalovirus | IPV Vacuna de poliovirus inactivado |
| CPK Creatinfosfoquinasa | IET Interrupciones estructuradas del tratamiento |
| COL Colesterol | ITRN Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa |
| CVC arga Viral plasmática | ITRNN Inhibidor no nucleósido de la transcriptasainversa |
| D4T Stavudina | ITS Infecciones de transmisión sexual |
| DDI Didanosina | LCR liquido cefalorraquideo |
| DE Desviación estándar | LES Lupus eritematoso sistémico |
| DM Diabetes Mellitus | LDH Deshidrogenasa láctica |
| DRV Darunavir | LGP Linfadenopatía generalizada persistente |
| DTP Toxoide Difteria, Tétanos, pertussis | LMP Leucoencefalopatía multifocal progresiva |
| EFV Efavirenz | LPV/r Lopinavir/itonavir |
| ELISA Ensayo inmuno enzimático absorbente("Enzyme Linked Immunosorbent Assay") | MAC Complejo mycobacterium avium |
| ETS Enfermedad transmisión sexual | MMR sarampión, rubéola y parotiditis |
| FDA Administración de Alimentos y Medicamentosde los Estados Unidos | MPPS Ministerio del Poder Popular para la Salud(MPPS) |
| FPV Fosamprenavir | NVP Nevirapina |
| | OMS Organización Mundial de la Salud |

| | |
|--|---|
| OPS Organización Panamericana de la Salud | TS Trabajadoras y trabajadores de la Salud |
| PACTG Grupo de Ensayos Clínicos del SidaPediátrico (del inglés "Paediatric AIDS Clinical Trials Group") | T20 Enfuvirtide |
| PCR Reacción en cadena de la polimerasa | TMI Transmisión vertical |
| PCP Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> | VE valor esperado |
| PNSIDA/ITS Programa Nacional de SIDA/ITS | VHA Virus de la Hepatitis A |
| PPD Derivado Proteico Purificado | VHS Virus herpes simple |
| PPE Profilaxis Postexposición laboral | VHB Virus de la Hepatitis B |
| PPE_n Profilaxis Postexposición no laboral | VHC Virus de la Hepatitis C |
| PTI Púrpura trombocitopénica idiopática | VHS Virus del Herpes simple |
| PV Persona con VIH | VIH Virus de la Inmunodeficiencia Humana |
| RTV Ritonavir | VPH Virus de Papiloma Humano |
| R Ritonavir en dosis bajas | VPC7 Vacuna polisacárida conjugada 7 valente |
| RAL o RGV Raltegravir | VPP23 Vacuna polisacárida 23 valente |
| RCV Riesgo cardiovascular | VZIG Inmunoglobulina para varicela zoster |
| RN Recién Nacido(a) | UDVP Usuarios de drogas endovenosas |
| SRA Síndrome retroviral agudo | Wb Western blot, confirmatorio de VIH |
| SIDA Síndrome de inmunodeficiencia adquirida | |
| SNC Sistema nervioso central | |
| SQV Saquinavir | |
| SIRI Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune | |
| SK Sarcoma Kaposi | |
| TARV Tratamiento antirretroviral | |
| TB Tuberculosis | |
| TB MDR Tuberculosis multidroga resistente | |
| TDF Tenofovir disoproxil fumarato | |
| 3TC Lamivudina | |
| TMP/SMX Trimetoprima sulfametoxazol (también denominado clotrimoxazol) | |
| TMI Transmisión materno-infantil del VIH | |
| Trig Triglicéridos | |

ÍNDICE

| | |
|---|---|
| Autoridades del Ministerio Poder Popular para la Salud | 2 |
| Comité Científico: Autores y Colaboradores | 3 |
| Abreviaturas | 3 |
| Índice | |
| Introducción | |
| Principios generales de la guía | |
| Campo de aplicación de la guía | |
| Destinatarios de la guía | |
| Objetivo de la guía | |
| Consideraciones generales del tratamiento | |
| Objetivos de tratamiento antirretroviral | |
| Estrategias para lograr los objetivos | |
| Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral | |
| Historia clínica | |
| Exámenes de laboratorio | |
| Recomendaciones especiales | |
| Seguimiento de los PV que no cumplen TARV | |
| Seguimiento de los PV en los que se inicio TARV | |
| Clasificación del VIH según CDC | |
| Categoría Clínicas e inmunológicas | |
| Clasificación clínica según OMS | |
| Contaje de Linfocitos T CD4 | |
| Carga viral plasmática VIH | |
| Test de Resistencia. Resistencia del VIH a ARVs | |
| Requisitos para solicitar el TR | |
| Indicaciones para el TR | |
| Recomendaciones para la toma y envío de muestra para test | |
| Otras pruebas no disponibles en el país | |
| Infección aguda o reciente por el VIH | |
| Diagnóstico de la infección aguda | |
| Tratamiento: riesgos y beneficios | |
| Infección crónica por el VIH | |
| Criterios diagnósticos | |
| Pacientes adultos sin TARV previo | |
| Indicaciones de TARV | |
| Consideraciones basadas en evidencia | |
| Expectativas en la selección del TARV | |
| Combinaciones de ARVs recomendados de inicio | |
| Inhibidores nucleósidos de Transcriptasa Reversa (ITRN) | |

Combinación de elección (preferente)
Combinaciones alternativas
Combinación aceptable
Inhibidores no nucleósidos de Transcriptasa Reversa (ITRNN)
Esquemas con EFV (preferente)
Esquemas con NVP (alternativo)
Inhibidores de Proteasa reforzados
IP/r preferente
IP/r alternativos
Evidencia de comparaciones entre esquemas basados en ITRNN e IP/r.....
Situaciones especiales: Combinación con Inhibidores de Integrasa (INSTI).....
Resumen de Esquemas ARVs recomendados de inicio

| | |
|---|--|
| Esquemas de TARV que no deben ser utilizados..... | |
| Componentes de TARV que no deben ser utilizados..... | |
| Componentes de TARV que sugeridos como inicio de TARV..... | |
| Ventajas del inicio precoz del TARV..... | |
| Desventajas del inicio precoz del TARV..... | |
| Seguimiento en los primeros 6 meses del TARV..... | |
| Síndrome de Reconstitución inmunológica (SIRI)..... | |
| Definición clínica, Diagnóstico y tratamiento..... | |
| Pacientes adultos con TARV previo..... | |
| Cambio de TARV: situaciones donde debe considerarse..... | |
| Cambios debido a efectos adversos o intolerancia..... | |
| Cambios por Simplificación..... | |
| Razones para considerarse..... | |
| Candidatos a esquemas de simplificación..... | |
| Tipos de simplificación..... | |
| Cambio por fracaso terapéutico..... | |
| Factores que influyen. Criterios de cambio por fracaso terapéutico..... | |
| Fracaso inmunológico..... | |
| Fracaso clínico..... | |
| Fracaso virológico..... | |
| Recomendaciones generales para el cambio de TARV..... | |
| Cambio posterior a un primer fracaso (TARV segunda línea)..... | |
| Mutaciones más frecuentes para los ARVs..... | |
| Recomendaciones para los cambios de ITRN ante una primera FV..... | |
| Cambios..... | |
| Cambio de TARV posterior a más de un fracaso terapéutico..... | |
| Componentes y recomendaciones en los TARV de rescate..... | |
| Tratamiento de pacientes multirresistentes con escasas opciones terapéuticas..... | |
| Replicación baja en pacientes multitratados..... | |
| Interrupciones del TARV..... | |
| Medicamentos disponibles en el país..... | |
| Recordatorio sobre dispensación de ARVs | |
| Características de los ARVs..... | |
| Efectos adversos (EAs) de los ARVs..... | |
| EAs más frecuentes en el país..... | |
| Interacciones medicamentosas..... | |
| Interacciones entre ARVs y anti tuberculosos..... | |
| Embarazo y VIH..... | |
| Recomendaciones preconcepcionales para la mujer con VIH..... | |
| Estudios clínicos que han demostrado utilidad en la prevención de la TMI..... | |
| Diagnóstico del VIH y valoración de la gestante durante el embarazo..... | |
| Manejo de la embarazada previamente conocida VIH..... | |
| TARV en el embarazo..... | |
| Selección de los ARVs..... | |
| Esquemas recomendados..... | |
| Datos relevantes preclínicos y clínicos de los ARV..... | |

| | |
|---|--|
| Consideraciones prácticas: Algoritmos de actuación..... | |
| Mujer embarazada con infección por el VIH conocida y sin TARV previo..... | |
| Mujer embarazada con infección por el VIH conocida y con TARV previo..... | |
| Mujer embarazada diagnósticada en el tercer trimestre del embarazo..... | |
| Mujer embarazada con infección por el VIH no conocida durante el embarazo..... | |
| Monitoreo de la mujer y del feto..... | |
| Efectos adversos..... | |
| Conducta en la culminación (parto vs cesárea) del embarazo..... | |
| Uso de la ZDV intravenosa..... | |
| Recomendaciones durante el puerperio..... | |
| Abordaje del recién nacido expuesto | |
| Niños y adolescentes con infección por el VIH..... | |
| Confirmación del Diagnóstico de Infección con el VIH..... | |
| Monitoreo clínico y de laboratorio | |
| Clasificación clínica (CDC) | |
| Categorías inmunológicas..... | |
| Correlación entre CV, porcentaje CD4% y riesgo de muerte..... | |
| Recomendaciones terapéuticas..... | |
| Indicaciones de inicio de TARV..... | |
| Menores de 12 meses, niños de 1-5 años, mayores de 5 años, adolescentes..... | |
| Esquemas recomendados para niños y adolescentes..... | |
| Esquemas no recomendados..... | |
| Dosificación de ARVs en niños..... | |
| Indicaciones y abordaje de cambio de TARV y abordaje..... | |
| Monitoreo de rutina en niños en que se desea o decida diferir inicio de TARV..... | |
| Adherencia en niños, niñas y adolescentes..... | |
| Adherencia..... | |
| Definición, factores que influyen en el apego o adherencia..... | |
| Causas de incumplimiento al TARV y estrategias para mejorar la adherencia..... | |
| Profilaxis post-exposición (PPE)..... | |
| Profilaxis post-exposición ocupacional:..... | |
| Riesgo, factores asociados a transmisión, recomendaciones de PPE..... | |
| Severidad de la exposición, esquemas de ARVs para PPE..... | |
| Profilaxis post-exposición durante el embarazo..... | |
| Profilaxis post-exposición no ocupacional (PPE _n)..... | |
| Situaciones donde no está indicada la PPE _n | |
| Recomendaciones generales para la PPE _n | |
| Prevención del VIH y otras ITS en casos de abuso sexual agudo..... | |
| Recomendaciones para la inmunización en los pacientes con VIH/SIDA..... | |
| Niños..... | |
| Adultos..... | |
| Adultos viajeros..... | |
| Anexos..... | |
| Anexo 1: ARVs ajustados de acuerdo a Insuficiencia renal o hepática..... | |
| Anexo 2: Interacciones medicamentosas: entre ARVs..... | |
| Anexo 3: Interacciones medicamentosas con otras drogas..... | |
| Referencias bibliográficas..... | |

INTRODUCCIÓN

Los conocimientos científicos han evolucionado de manera sorprendente en los últimos años en relación a la estructura molecular, la etiopatogenia y el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), lo que ha traído con consecuencia el desarrollo de nuevas tecnologías incluyendo nuevos medicamentos con diferentes mecanismos de acción que son capaces de inhibir la replicación viral y con ello detener la progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad, así como, coformulaciones que permiten mejor prescripción y mejor calidad de vida de las personas con VIH.

Así mismo estos significativos avances científicos muestran como el uso estratégico de antirretrovirales es clave para el control de la epidemia de VIH ya que reduce significativamente la transmisión, siendo una herramienta efectiva de prevención, por ello los Programas de Salud Pública encargados de garantizar el acceso a tratamiento antirretroviral han venido cambiando sus estrategias para adaptarse a los nuevos tiempos a fin de garantizar el uso racional de los medicamentos, la optimización del tratamiento ARV y la simplificación de los esquemas de tratamiento a fin de alcanzar el acceso universal a la atención y mejorar la calidad vida de las PV.

En la República Bolivariana de Venezuela, desde el año 2002 con la publicación de la primera pauta de tratamiento antirretroviral por parte del Ministerio del Poder Popular para la Salud y que ha sido actualizada cada dos años, se ha avanzando hacia una prescripción universal de los antirretrovirales de manera racional, basada en evidencia y bajo criterios uniformes, a fin de orientar de una forma sistemática y científica el abordaje de esta patología, garantizando el uso racional de los fármacos antirretrovirales y que permita sustentar la Política de Salud Pública *“Garantizar la Atención Integral de las Personas que viven con VIH/sida en Venezuela”* con la finalidad de lograr ofrecer el máximo beneficio potencial de estos medicamentos tanto a nivel individual, a todas las personas que viven con VIH/sida (PV); así como a nivel comunitario, mediante la disminución de la transmisión del VIH al lograr el control del virus en estas personas.

Con el objetivo de seguir manteniendo a la luz de los nuevos conocimientos se ha actualizado la *guía para el Manejo del tratamiento antirretroviral de las personas que viven con el VIH/sida en Venezuela* la cual sirve de línea estratégica a los clínicos, a los servicios de salud, y para los tomadores de decisiones en la administración de los Programas de Acceso Gratuito a la Terapia Antirretroviral. Así como para mejorar el impacto social del tratamiento antirretroviral.

El pronóstico y la calidad de vida de las personas con VIH se ha modificado sustancialmente debido al mejor conocimiento de la eficacia, tolerancia y durabilidad de los diferentes esquemas ARVs y a la disponibilidad de un número creciente de los mismos con ventajas en potencia, farmacocinética y posología que favorecen la simplificación de los esquemas terapéuticos y consecuentemente el apego a los mismos. Por el contrario, la prescripción inadecuada de los ARV puede resultar perjudicial no solo en lo individual para la persona afectada, sino desde el punto de vista de salud pública, debido a la emergencia y transmisión de cepas resistentes que complican cada vez más el manejo de la enfermedad.

Los avances constantes en materia de VIH/SIDA reflejan un acelerado dinamismo poco común en medicina, por lo que es imperativo mantener actualizado al personal de salud en esta área.

Esta guía contempla el TARV en niños, niñas, adolescentes, adultos, mujeres en edad fértil y embarazada. Incluye inmunizaciones en niños, niñas y adultos. Solo se hace mención de algunos conceptos básicos de adherencia, profilaxis postexposición ocupacional (PPE) y no ocupacional (PPE_n), ya que estos son desarrollados ampliamente en otras guías publicadas en el país por el Programa Nacional de Sida PNSIDA/ITS del MPPS.

El comité científico que ha participado en esta 5ta edición ha sido conformado por médicos especialistas en el manejo de pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y en el uso de medicamentos antirretrovirales (ARVs), que laboran para instituciones del Sector público de Salud adscritas al MPPS o en el Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) y han aceptado participar voluntariamente.

El Programa Nacional de SIDA/ITS ha trabajado en la organización, coordinación y publicación de la 5ta edición de esta guía. El texto final de la 5ta Edición de la *“Guía para el Manejo del Tratamiento Antirretroviral de las Personas que Viven con el VIH/Sida en Venezuela” 2014-2016*, es el resultado de la discusión y consenso con los grupos de trabajo, avalada por el MPPS en Mayo del 2012 y la cual fue revisada por un grupo asesor de Médicos Especialistas, la Sociedad Venezolana de Infectología y la Organización Panamericana de la Salud en Febrero del 2014 para actualizarla y adaptarla a una visión de salud pública. Las recomendaciones sobre esquemas terapéuticos se hicieron con el consenso de los autores en el 2012 y colaboradores de la asesoría en el 2014, quienes participaron en su elaboración y edición.

PRINCIPIOS GENERALES

La presente guía se rige por los siguientes principios generales:

1. Garantizar, un mayor impacto sanitario con el empleo óptimo de los recursos disponibles, tanto humanos como económicos, a través de intervención conjunta clínica y de salud pública.
2. Garantizar mayor inclusión de PV a la atención Integral a fin de aumentar la supervivencia y mejorar calidad de vida.
3. Los esquemas de TARV deben basarse en una combinación de al menos 3 ARVs.
4. A fin de garantizar la duración y el grado de la respuesta al TARV es fundamental que en cada servicio de salud donde se atiendan PV se desarrollen estrategias para mejorar el cumplimiento por parte del paciente del esquema de ARV.
5. Las decisiones de inicio y cambio de TARV deben estar basadas en la clínica y en los parámetros establecidos en la presente guía del conteo CD4 y la Carga viral plasmática (CV).

CAMPO DE APLICACION DE LA GUIA

La aplicación de esta guía, es de carácter obligatorio en todas las Instituciones del sector salud en las cuales se realicen consultas para las PV. Su obligatoriedad es relevante en el mejor interés de los pacientes.

DESTINATARIOS DE LA GUIA

Esta guía está dirigida especialmente a los profesionales de la salud que tienen bajo su responsabilidad la atención de las PV y estudiantes del área de la salud quienes pueden encontrar en ella información necesaria para su formación académica.

La complejidad creciente del TARV, el manejo de la toxicidad ARV o la resistencia VIH entre otras, implica que la prescripción de los esquemas de TARV debe ser realizado por un médico con experticia en VIH registrado por el MPPS, que labore en un servicio de salud de la red pública nacional en el cual existan consulta de VIH/SIDA y debe contar con la firma registrada y autorizada por el MPPS.

OBJETIVO DE LA GUÍA

1. Estandarizar la prescripción de los esquemas de tratamiento ARV a fin de garantizar el uso racional de los mismos en todo el territorio de la República Bolivariana de Venezuela.
2. Avanzar en la consolidación de la optimización y simplificación de la prescripción de los medicamentos ARV para mejorar la calidad de vida de las PV y la administración del Programa de suministro gratuito de medicamentos ARV.

CONSIDERACIONES GENERALES

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV)

- **Viroológico:** Reducir la carga viral plasmática (CV) a niveles indetectables en el menor tiempo posible (ideal 4-6 meses posterior al tratamiento) y mantener esta reducción en forma prolongada.
- **Inmunológico:** Preservar y restaurar la función inmunológica tanto cuantitativa (aumento del conteo de linfocitos T CD4) como cualitativa (respuesta inmunológica antígeno-específica).
- **Clínico:** Reducir la morbi-mortalidad y mejorar la calidad de vida del paciente.
- **Epidemiológico:** Reducir la transmisión de la infección.

Las estrategias para lograr estos objetivos incluyen

- Selección adecuada de un esquema de antirretrovirales (ARVs) combinado.
- Preservación de opciones futuras de TARV.
- Secuenciación de medicamentos ARVs.
- Mejorar la adherencia y disminuir el riesgo de aparición o severidad de efectos adversos.

PARÁMETROS PARA GUIAR EL TARV

La evaluación médica inicial es de gran importancia, una vez diagnosticada la infección por VIH, debe evaluarse la condición clínica del paciente, la presencia de Infecciones Oportunistas (IO), neoplasias asociadas y otras enfermedades concomitantes, con la finalidad de definir la necesidad de inicio de profilaxis o tratamiento de IO y/o TARV. También permite evaluar la capacidad de comprensión y adherencia del paciente, haciéndose necesario que en las consultas de VIH o en los servicios de Infectología también se proporcione a la persona con VIH (PV) información sobre el VIH/ SIDA y su prevención.

En esta consulta inicial, debe realizarse una historia clínica y considerar los exámenes paraclínicos necesarios dependiendo del caso.

HISTORIA CLÍNICA COMPLETA (haciendo énfasis)

- Fecha de la primera serología positiva para el VIH y tipo de prueba realizada. En caso de contar con serologías previas negativas, es importante revisarlas, ya que ayudarán a identificar casos de infección reciente.
- Precisar antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) o de vacunación.
- Precisar si el paciente conocía su diagnóstico previamente y revisar los resultados del conteo de linfocitos T CD4 y de CV, de contar con ellos.
- Si el paciente ya ha recibido TARV, debe obtenerse la historia de ARVs (detalles sobre los diferentes esquemas recibidos), la posología, el tiempo de administración y el motivo del cambio (intolerancia, toxicidad, falla u otro).
- Historia de las IO y/o neoplasias asociadas al VIH, así como el tratamiento o profilaxis indicado y/o cumplido por el paciente.
- Identificación de comorbilidades: uso de sustancias ilícitas, Hepatitis B ó C (VHB o VHC) crónica, Tuberculosis (TB), Diabetes mellitus (DM) e hiperlipidemia, riesgo cardiovascular (RCV) (según score de Framingham), entre otras.
- Describir la sintomatología presente.
- Antecedentes familiares de importancia: DM, hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV), entre otras.

Una vez terminada la historia clínica, debe hacerse la Notificación del caso al componente de Vigilancia Epidemiológica del Programa Nacional de SIDA/ITS (PNSIDA) del MPPS, llenando la ficha respectiva sobre todo señalando las conductas de riesgo para la infección por el VIH: hombres que tienen sexo con hombres (HSH) o heterosexual con conductas de riesgo, transfusión de productos sanguíneos, transmisión materno-infantil (TMI) o transmisión vertical (TMI).

Exploración física minuciosa y completa, debe incluirse el área genital.

EXÁMENES DE LABORATORIO

- Confirmación de la infección por el VIH.
- Hematología completa, LDH, transaminasas, bilirrubina total y fraccionada, proteínas, funcionalismo renal, electrolitos séricos y perfil lipídico.
- VDRL cualitativo y cuantitativo.
- Derivado proteico purificado (PPD).
- Serología para Virus de hepatitis A (VHA), VHB y VHC.
- Serología para toxoplasmosis (anti IgG), Citomegalovirus (CMV) y serología para Hongos.
- Contaje de linfocitos T CD4 y CV.
- Radiografía de tórax (si por clínica lo amerita).
- Citología vaginal, si es mujer, y anal, si es hombre.

RECOMENDACIONES ESPECIALES

- Valoración oftalmológica si el contejo de linfocitos T CD4 es < 200 cél/mm³.
- Evaluación psicológica y social, con apoyo individual y/o de grupo.
- ECG y realización de score de RCV de Framingham, sobre todo en PV hombres mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 años en conjunto con especialista en Cardiología.
- Debe considerar la investigación de ITS.

SEGUIMIENTO DE LOS PV QUE NO CUMPLEN CRITERIOS O NO DESEAN INICIAR EL TARV EN EL MOMENTO ACTUAL

- Evaluación clínica cada 4 meses. En las consultas realizar la búsqueda de datos de progresión de enfermedad.
- Solicitar contejo de linfocitos T CD4 cada 4 a 6 meses. La solicitud en un tiempo menor solo debe hacerse si presenta datos clínicos de progresión de la enfermedad, considerando también los exámenes de laboratorios adicionales según requerimientos del paciente y criterio médico.
- Evaluación psicológica y socio-familiar.
- En los casos en los cuales el paciente no desea iniciar tratamiento ARV aunque clínica y desde el punto de parámetros de laboratorio (CD4 Y CARGA VIRAL) lo requieran, debe quedar claramente escrito en la Historia Médica que el médico tratante le explicó la necesidad de tomar terapia ARV y las consecuencias de no hacerlo, el paciente debe firmar esta nota en señal que conoce los riesgos a los que se expone y que voluntariamente decide no tomar la terapia ARV, así mismo debe ser enviado a una consulta con psicólogo, consejería, grupo de pares, una vez el paciente decida comenzar el tratamiento ARV, el médico tratante procederá según lo establecido en la presente guía.

SEGUIMIENTO DE LOS PV EN LOS QUE SE INICIO EL TARV

En las visitas de seguimiento se debe realizar un examen físico detallado, investigar sobre efectos adversos de los ARVs, seguir evaluando, informando y promocionando la adherencia como componente fundamental para el éxito del TARV, insistir en la prevención, tomar decisiones sobre las profilaxis e inmunizaciones así como realizar exámenes de laboratorio para monitorizar la toxicidad de los ARVs usados y control su evolución clínica, aún antes de que se presenten síntomas clínicos.

Entre los exámenes que deben realizarse están

- Hematología completa: si utiliza Zidovudina (AZT), mínimo cada 3 meses.
- Examen de orina y control de BUN/Creatinina: si utiliza Tenofovir (mínimo cada 3 meses). Se ha hecho la recomendación en algunos estudios de monitorear los niveles del fosforo e incrementar la frecuencia de los controles en los PV que tienen un incremento en el riesgo de insuficiencia renal (en caso de DM o HTA).
- Control de Glicemia y perfil lipídico: Si utiliza esquemas basados en Inhibidores de proteasa reforzados (IP/r), por lo menos cada 6 meses.
- Transaminasas: cada 3 meses, en caso de utilizar IP/r o Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (ITRNN).
- PPD y VDRL: anualmente si los resultados son negativos, si son positivos seguir conducta terapéutica.
- Citología: vaginal y rectal cada 6 meses, así como solicitar anualmente aquellas serologías consideradas por el médico.
- Investigar ITS, anualmente.
- Ecografía abdominal en pacientes con Hepatitis Crónica cada año y cada 6 meses en pacientes con Cirrosis, e interconsulta con Hepatología (ver capítulo de Comorbilidades y Coinfecciones).

CLASIFICACION DEL VIH SEGÚN CDC 1993

Todas las categorías son excluyentes y el paciente debe clasificarse en la más avanzada posible.

La definición de casos para la vigilancia ampliada del CDC de 1993, incluye todos los cuadros contenidos en la definición de 1987 más las personas con infección comprobada y cualquiera de los siguientes: (1) Contaje de linfocitos T CD4 menos de 200 células/mm³ (menos de 15%), (2) TB pulmonar, (3) Neumonía recurrente (2 o más episodios en un año) o (4) Carcinoma cervicouterino invasivo.

CATEGORIAS CLINICAS

- Categoría A: Se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente (LGP).
- Categoría B: Se aplica a los pacientes que presentan o han presentado enfermedades relacionadas con VIH (no pertenecientes a la categoría A o C) o cuyo manejo o tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por VIH. Ejemplos: Angiomatosis bacilar, candidiasis oral, Candidiasis vulvovaginal persistente frecuente o que no responden al tratamiento, Displasia cervical o carcinoma in situ, Temperatura superior de 38, 5° C, Diarrea de más de un mes de duración, Leucoplasia oral vellosa, Herpes zoster (HZ), dos episodios o uno que afecte a más de un dermatoma; Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), Listeriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, neuropatía periférica.
- Categoría C: Se aplica a los pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA y no existan otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarla. En esta categoría están: Candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofágica, Criptococosis extrapulmonar, Criptosporidiasis o Isosporidiasis con diarrea más de un mes, Infección por CMV en el niño de más de un mes de edad (en otra localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos), Retinitis por CMV, Encefalopatía por VIH, Herpes simple (HS) que causa una úlcera cutánea de más de un mes de evolución, bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de un mes de edad, Histoplasmosis diseminada (HD), Sarcoma de Kaposi (SK), Linfoma de Burkitt o equivalente, Linfoma inmunoblástico o equivalente, Linfoma cerebral primario o equivalente, TB pulmonar, extrapulmonar o diseminada, Infección por *M. avium* intracelular o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar, Infección por otras micobacterias extrapulmonar o diseminada, Neumonía por *P. jirovecii* (PCP), Neumonía recurrente (más de 2 episodios/año), Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), Sepsis recurrente por *Salmonellas*p. diferente a *S. typhi*, Toxoplasmosis cerebral, Síndrome de desgaste, Carcinoma de cuello uterino invasivo, Coccidiomicosis diseminada (en una localización diferente o además de la pulmonar o los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).

Las categorías inmunológicas del VIH se mencionan en la Tabla 1. Existe otra clasificación clínica, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la cual se describen 4 estadios, que se señalan en la Tabla 2.

Tabla 1. Categorías inmunológicas del VIH

| Contaje de linfocitos T CD4 | CATEGORÍA CLÍNICA | | |
|-----------------------------|-------------------|----|----|
| | A | B | C |
| ≥ 500/mm ³ | A1 | B1 | C1 |
| 200 – 499/mm ³ | A2 | B2 | C2 |
| < 200/mm ³ | A3 | B3 | C3 |

Categoría 1: contaje de linfocitos T CD4 mayor o igual a 500 células/mm³ en número absoluto o mayor o igual al 29%.

Categoría 2: contaje de linfocitos T CD4 entre 200 y 499 células/mm³ o entre 14-28%.

Categoría 3: contaje de linfocitos T CD4 menor de 200 células/mm³ o menor del 14%.

Los cuadros resaltados C y conteaje de linfocitos T CD4 menor de 200 cél/mm³ o del 14% indican expansión de la definición de vigilancia del SIDA. Las categorías A3, B3 y C deben notificarse como SIDA.

Tabla 2. Clasificación clínica según OMS

| | |
|--------------------------|---|
| Estadio clínico 1 | Sin síntomas clínicos Puede tener LGP Escala funcional 1: Actividad normal |
| Estadio clínico 2 | Pérdida de peso < 10% Exantema cutáneo menor HZ Infecciones respiratorias altas recurrentes Escala funcional 2: sintomática, pero con actividad normal |
| Estadio clínico 3 | Pérdida de peso >10% Diarrea crónica > 1mes Fiebre recurrente >1 mes Candidiasis oral TB pulmonar Escala funcional 3: En cama < 50% del día durante el último mes Meningitis criptocócica Toxoplasmosis cerebral SK |
| Estadio clínico 4 | Demencia Escala funcional 4: En cama > 50% del día durante el último mes. Nota: incluidas todas las enf definitorias de SIDA según CDC. |

CONTAJE DE LINFOCITOS T CD4 (CD4)

Es el mayor indicador clínico de inmunocompetencia. Representa el parámetro más importante para decidir el inicio del TARV.

El conteaje de linfocitos T CD4 determina: cuando iniciar el TARV, si existe la necesidad de profilaxis para IO y para monitorear la respuesta inmunológica al tratamiento.

Una respuesta terapéutica adecuada se obtiene cuando aumenta de 50 a 150 cél/mm³ por año, generalmente con una respuesta acelerada en los primeros 3 meses. Los PV que han iniciado el TARV con conteaje de linfocitos T CD4 muy bajos o son mayores de 50 años tendrán aumentos moderados y más lentos.

Frecuencia de controles: máximo 3 veces al año, aunque en los PV clínicamente estables con CV indetectables se recomienda su realización cada 6 a 12 meses, a excepción de que presenten síntomas nuevos relacionados al SIDA, o vayan a iniciar tratamientos con interferon, esteroides o antineoplásicos.

El conteaje de linfocitos T CD4 es un criterio menos importante que la CV para decidir cambios en el TARV ya que el fracaso inmunológico va precedido del fracaso virológico (FV).

CARGA VIRAL PLASMÁTICA (CV)

La CV es el indicador más importante para evaluar la eficacia del TARV y para definir el fracaso del mismo permitiendo de ser así, tomar decisiones de cambio de tratamiento.

Desciende rápidamente (1-2 log₁₀/mL) tras iniciar el TARV, correlacionándose con la duración de la supresión virológica óptima. En pacientes sin tratamiento previo, los niveles indetectables de la CV por las técnicas convencionales (<400 o de 50 copias RNA/ml) suelen alcanzarse tras un período medio de 3-8 semanas de TARV.

Se debe realizar CV:

- Al inicio del TARV (aunque se considera secundario al conteo de linfocitos T CD4).
- Se deben realizar 2 controles al año (cada 6 meses)
- Al realizar un cambio del TARV (incluida la simplificación) para confirmar la potencia del nuevo esquema ARV (8 semanas máximo).
- En casos de supresión virológica en los que se plantee simplificación, al momento del cambio.
- Este consenso en base a la bibliografía y por costo efectividad plantea hacerla a todo PV que tenga 3 meses de iniciado el Enfuvirtide (T20) para evaluar mantener el ARV.

TEST DE RESISTENCIA (TR). RESISTENCIA DEL VIH A MEDICAMENTOS ARVS

La Resistencia del VIH a los ARVs se define como el aumento en la capacidad de replicación viral en presencia de uno o varios medicamentos.

Existen factores múltiples involucrados en la emergencia de resistencia a los ARVs:

- Rápido recambio (turnover) del VIH (vida media del virus libre < 2 horas).
- Alta tasa de error en la transcriptasa reversa que origina mutaciones al azar, algunas con características fenotípicas bien determinadas lo cual origina variantes virales llamadas cuasiespecies.
- La gran replicación del VIH (cerca de 10 billones de viriones por día) y durante un largo tiempo (≥ 10 años).
- Inadecuado apego o cumplimiento (adherencia) al TARV.
- Supresión incompleta del virus en personas con TARV (por terapia subóptima, adherencia inadecuada, mala absorción, interacción medicamentosa).
- Diferente magnitud en el grado de resistencia que confieren esas mutaciones.

En Venezuela, están disponibles los TR genotípicos desde el 2005, estos muestran las mutaciones virales que pueden resultar en cambios de la susceptibilidad de un ARV particular o de un grupo de ARVs (ver Tabla 3). En general en el momento actual puede decirse que estos ensayos tienen una forma de reporte limitada, un costo elevado y poseen algunas limitantes, como por ejemplo:

- Ofrecen información solo de variantes virales predominantes. Por lo tanto, la interpretación de los resultados del genotipo no es fácil, no implica solo contar las mutaciones presentes; la historia de ARVs previa es fundamental.
- Los ensayos genotípicos actuales tienen una baja sensibilidad, limitando la detección temprana de resistencia.

REQUISITOS PARA SOLICITAR EL TR genotípico

- Debe tener reporte de CV (de fecha de realizada menor o igual a 4 meses).
- El reporte de CV debe ser mayor de 1000 copias RNA/ml.
- El paciente debe estar cumpliendo el TARV al momento de la toma de la muestra (mínimo desde hace 6 semanas).

IMPORTANTE: Una vez aprobado la realización del TR por el Comité Nacional de Resistencia ARV (CONARESAR), el PV tiene 1 mes para acudir al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR) para toma de muestra o para envío de la misma.

Tabla 3. Indicaciones para el TR

| INDICACIONES | CARACTERÍSTICAS DEL PV ELEGIBLE |
|--|--|
| <p>INFECCIÓN AGUDA/RECIENTE</p> | <p>Recomendado en:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. A los que presenten clínica de Síndrome Retroviral Agudo (SRA). b. No se recomienda para casos con síntomas leves. |
| <p>INFECCIÓN CRÓNICA EMBARAZADAS</p> | <p>Recomendado en:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. A toda mujer Embarazada antes del inicio del TARV (All) b.-Mujeres embarazadas con historia previa de TARV en la cual se sospeche resistencia viral (y se explique claramente en la solicitud de genotipo) c.-Latoma de la muestra para el TR no debe retrasar la indicación del TARV el cual estará sujeto a modificación posterior, en el caso de que el TR refleje mutaciones de resistencias a los ARV elegidos d.- Si hay niveles de CV detectables durante el tratamiento ARV (8-12 sem), con buena adherencia. |
| <p>INFECCIÓN CRÓNICA NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES</p> | <p>Recomendado en:</p> <ul style="list-style-type: none"> a.-A los que se les iniciará TARV. b.-Aquellos cuyas madres recibieron TARV durante el embarazo en las que hubo falla terapéutica o se sospecha resistencia viral. En los casos cuyas madres tengan un test de resistencia reciente (realizado durante el embarazo) se utilizará dicho test para orientar el TARV del niño en base a estos resultados. |
| <p>INFECCIÓN CRÓNICA ADULTOS</p> | <p>a-. Segunda o más FV a partir de los 13 años.</p> <p>NOTA: En los pacientes que cumplen Raltegravir y que estén en FV o con sospecha de FC debe solicitarse adicional al TR, la prueba de resistencia a la integrasa, lo cual se discute en CONARESAR.</p> |

* En un estudio realizado en 2009 por el CONARESAR, solo 15 PV con FV a un primer esquema basado en IP/r solicitaron TR y de estos solo en 2 casos se evidenciaron mutaciones de resistencia a proteasa que comprometieron el score y sensibilidad del DRV/r. Los IPs cumplidos por más de 5 años en promedio, fueron LPV/r y FPV/r, reportando que los PV cumplieron con una adherencia inadecuada. Según lo observado por el CONARESAR hasta la fecha, no hay evidencia de mutaciones de resistencia a primera FV a IPs, con algunas excepciones semejantes a los casos señalados.

RECOMENDACIONES PARA LA TOMA Y ENVIO DE LA MUESTRA PARA EL TR AL INHRR

- Tipo de Muestra: Plasma. Volumen: 4ml. (dos crioviales de 2ml. cada uno).
- Toma de la Muestra: Tomar muestra de sangre en tubo con anticoagulante EDTA (tubo tapa morada) y mezclar bien con movimientos suaves de inversión.
- Preparación de la Muestra: Centrifugar la muestra inmediatamente o antes de las dos horas de haber sido tomada. Transferir el plasma a un criovial o tubo estéril, (tapa roja) preferiblemente nuevo.
- Almacenamiento y Transporte de la Muestra: Mantener congelado a -20 °C hasta un máximo de 24 horas.

Estas muestras deben enviarse inmediatamente con hielo seco, al Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” en Caracas, a la sección de Atención al Cliente o Sección de Virología, VIH y Hepatitis. Debe evitarse el congelamiento y descongelamiento de las muestras. Estas deben ser debidamente identificadas con el nombre del PV y fecha de toma consignando la historia clínica del PV con los últimos y actuales tratamientos recibidos por el paciente (como requisito del INHRR). No se procesan muestras que no han sido aprobadas por el CONARESAR y/o el PNSIDA/ITS.

INFECCION AGUDA Y RECIENTE

La infección aguda es el período comprendido entre la transmisión del VIH y la seroconversión completa (menos de 30 días) definida por una prueba de Western Blot (WB) positiva. La infección reciente es la que tiene menos de seis meses de evolución (180 días).

La primoinfección por el VIH es sintomática en más de la mitad de los casos, pero puede pasar desapercibida ya que sus síntomas son los de una virosis común. El cuadro clínico es similar a la mononucleosis o a una meningoencefalitis viral. Esta etapa se conoce como SRA y ocurre 2 a 6 semanas después de la transmisión y puede durar hasta 10 semanas. Debe sospecharse en toda persona con síntomas compatibles con o sin conducta de riesgo.

DIAGNÓSTICO

1. Clínica compatible con SRA, en pacientes con factores de riesgo y/o conductas de riesgo para una infección reciente.
2. Pruebas rápidas de alta sensibilidad y especificidad para VIH: Negativa
3. Anticuerpos contra virus del VIH negativo: ELISA negativo y deberá repetirse unas semanas después del comienzo de los síntomas para confirmar su positividad
4. CV para VIH-1 positiva por reacción en cadena de polimerasa (PCR).

TRATAMIENTO

En la actualidad el inicio del TARV durante la infección aguda o reciente aún es controversial ya que su beneficio a largo plazo es desconocido. La información disponible se ha obtenido de series pequeñas, generalmente sin grupo control, en países desarrollados, con pacientes infectados por el subtipo B y con pautas de TARV similares a las utilizadas en la infección crónica..

Se debe iniciar TARV SOLO SI:

- En los PV con infección aguda grave.
- En cualquier caso, si se decide iniciar TARV las pautas recomendadas son las mismas que en la infección crónica.
- En los PV con infección aguda o reciente no tratados se recomienda evaluar los criterios de TARV a partir de los 6 meses, cuando la infección se considera crónica.

INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIH

Es aquella que incluye a pacientes con más de 6 meses de adquirida la infección por VIH.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIH

- PV con síntomas atribuibles a la enfermedad y una prueba ELISA positiva.
- PV asintomáticos con dos pruebas de ELISA positivas.

• PACIENTES ADULTOS SIN TARV PREVIO

La decisión de iniciar TARV debe basarse principalmente en el conteo de linfocitos CD4 y la sintomatología. Se debe evaluar individualmente cuando iniciarlo y la combinación recomendada a usar. La disposición del paciente, su motivación y entendimiento de la importancia del TARV y la adherencia al mismo es esencial al momento de que el médico tome la decisión para el inicio del tratamiento.

La tendencia en general, es iniciar TARV con conteo de linfocitos T CD4 a fin de evitar el deterioro inmunológico, la progresión a SIDA y una mayor mortalidad. Hoy en día están disponibles coformulaciones que bloquean de forma duradera la replicación viral en plasma y tejido linfático permitiendo la restauración, al menos parcial, del sistema inmunológico.

INDICACIÓN DE INICIO DE TARV

- PV con síntomas atribuibles a la infección por VIH o que hayan padecido cualquier evento que defina SIDA, (incluyendo trombocitopenia persistente) independientemente del conteo de linfocitos T CD4 y/o CV.
- PV con conteo de linfocitos T CD4 menos de 500 células/mm^3 , el inicio del TARV en base a datos evidenciados en el ART Cohort Collaboration (ART-CC) demostró menor riesgo absoluto de progresión a sida o muerte para pacientes que comenzaron el TARV con conteo de $CD4 > 350 \text{ células/mm}^3$ vs $\leq 350 \text{ células/mm}^3$. Por su parte, el North American cohort studies (NA-ACCORD) evidenció 94% más alto el riesgo de muerte para pacientes con inicio diferido del TARV con recuento de $CD4+ \leq 500 \text{ células/mm}^3$ vs $> 500 \text{ células/mm}^3$ y en CROI 2012, mostró un aumento en la expectativa de vida estimada a 20 años los PV que iniciaron TARV un conteo de linfocitos T CD4 mayor de 350 células/mm^3

al comparar períodos de 1996-1999 (34,4%) a 2006-2007 (47,1%).

- PV con conteaje de linfocitos T CD4 mayor de 500 células/mm³, o en consideraciones especiales independiente del conteaje de linfocitos T CD4:
- Con hepatitis B crónica activa y con coinfección por el Virus de Hepatitis C (VHC), a sabiendas que el VIH está asociado a una progresión más rápida de la enfermedad hepática viral, incluido cirrosis, enfermedad hepática terminal, CA hepatocelular y falla hepática fatal. El TARV limita la progresión de la enfermedad hepática en coinfectados con VHB crónica activa y en VHC al preservar o restaurar la función inmune y reducir la activación inflamatoria. En caso de Hepatitis crónica activa por VHB, se recomienda la combinación TDF/FTC preferiblemente, sino TDF+3TC, nunca recomendándose monoterapia con TDF o 3TC (ver capítulo de Comorbilidades y coinfecciones).
 - Embarazadas independientemente de la CV y del conteaje de linfocitos T CD4, con el objetivo de evitar la TMI (ver capítulo de Embarazadas).
 - PV con diagnóstico de nefropatía asociada al VIH (HIVAN), independientemente del conteaje de linfocitos T CD4 y de la CV, ya que el TARV retarda la progresión del HIVAN la cual es la causa más común de ERC en PV.
 - PV con enfermedad neoplásica: se sugiere el inicio de TARV en vista de que se ha evidenciado un incremento en neoplasias asociadas o no al VIH independientemente del conteaje de linfocitos T CD4.
 - Parejas serodiscordantes: estudios han demostrado una relación entre el nivel de CV y el riesgo de transmisión del VIH, encontrando que a CV bajas hay una menor frecuencia de nuevos casos transmitidos. Basado en estos estudios se recomienda el inicio del TARV independiente del conteaje de linfocitos T CD4 para reducir la transmisión en la pareja no infectada.
 - PV mayores de 50 años: En estudios clínicos la progresión a Sida es más rápida en pacientes VIH mayores de 50 años, y el pronóstico de vida es menor al compararlos con pacientes de la misma edad sin infección con el VIH. De tal manera que la edad se considera un FR independiente de progresión a Sida.

Tabla. 4. Indicaciones de TARV de inicio

| Síntomas VIH | Células CD4/mm ³ | Iniciar Tratamiento | Comentarios |
|--|-----------------------------|---|--|
| Sí | Cualquier valor | Sí | Síntomas descritos en la categoría B y C del CDC |
| No | < 500 | Sí | |
| No | > 500 | Recomendar especialmente en los casos mencionados | *Si la CV es > 100.000 copias RNA/ml, debiendo individualizarse los casos. *Si hay un descenso de conteaje de linfocitos T CD4 de más de 100 cél/mm ³ por año. Evaluar cambios en el índice CD4/CD8* |
| Consideraciones especiales (Independientemente del Contaje de linfocitos T CD4) | | | |
| Embarazadas | Cualquier valor | Sí | |
| Nefropatía asociada a VIH | Cualquier valor | Sí | |
| Hepatitis B y C crónica activa | Cualquier valor | Sí | En pacientes Coinfectados VHC con más de > 500 que precisen tratamiento de la Hepatitis C, es preferible diferir el inicio del TARV hasta que el otro concluya. Preferiblemente con un Manejo en conjunto con el Hepatólogo o el Gastroenterólogo. |
| Cualquier enfermedad neoplásica relacionada o no con el VIH | Cualquier valor | Sí | |
| Parejas estables serodiscordantes con alto riesgo de transmisión sexual | Cualquier valor | Sí | Exista acuerdo en la pareja para que el afectado reciba el TARV. En ningún caso debe suponer la abstención de otras medidas para impedir la transmisión del VIH. |
| Mayores de 50 años | Cualquier valor | Sí | Si no hay contraindicaciones Y el paciente está de acuerdo en iniciarlo. |
| TB | Cualquier valor | Sí | Se conoce que esta enfermedad está en la clasificación C del VIH, sin embargo se decidió en consenso reforzar la indicación de TARV en vista de que a veces puede presentarse con cualquier conteaje de linfocitos T CD4 (ver capítulo de Comorbilidades y Coinfecciones). |

CONSIDERACIONES PARA EL TARV DE INICIO BASADO EN EVIDENCIA

- En el momento actual el TARV de elección se basa en combinaciones de al menos tres medicamentos ya que se ha demostrado que detienen la progresión clínica, disminuyen los ingresos hospitalarios así como los costos asociados y la mortalidad asociada a la infección.
- La adherencia al TARV desempeña un papel primordial en el grado y en la duración de la respuesta; antes de iniciar el TARV, ha de garantizarse la mayor adherencia posible al tratamiento, y determinar si existen factores en los pacientes que puedan afectarla, como por ejemplo: la presencia de depresión, uso de sustancias ilícitas, abuso de la ingesta de alcohol, bajo grado de instrucción, poco apoyo familiar, condición social.
- La aparición de resistencia es un fenómeno inevitable cuando el VIH se expone a la presión selectiva de uno o más ARVs que no consiguen suprimir completamente la replicación viral.

La complejidad reciente del TARV implica que su indicación y manejo debe realizarse por un médico con experticia en VIH, registrado por el MPPS.

En el momento actual disponemos de múltiples pautas de TARV de eficacia similar. En este sentido, se debe destacar la importancia creciente del costo de los ARVs para establecer las pautas de tratamiento preferentes, por lo que esta guía incorpora un análisis de costo que debe ser considerado también al inicio del TARV.

EXPECTATIVAS EN LA SELECCIÓN DE EL TARV INICIAL:

El TARV inicial debe ser individualizado, debe beneficiar al mayor número de pacientes y tomar en cuenta los siguientes factores:

- Potencia: Ensayos clínicos que demuestran efectos sostenidos en disminución de la CV y elevación del conteo de linfocitos T CD4.
- Conveniencia: número de tabletas/día, actividades del paciente, frecuencia de dosis y relación con las comidas.
- Que favorezca la mayor adherencia posible.
- Consideración de co-morbilidades, por ejemplo: TB, hepatitis B o C crónica, riesgo o presencia de ECV, depresión, DM, entre otras.
- Evaluación de interacciones con otros medicamentos y los posibles efectos adversos asociados.
- Sexo y deseo o posibilidad de embarazo.

COMBINACIONES DE ARVs RECOMENDADOS EN ADULTOS AL INICIO DEL TARV

La selección de un esquema de ARVs debe ser individualizado. La combinación preferente se basa en datos de estudios aleatorizados controlados que han demostrado eficacia virológica duradera y óptima, tolerabilidad favorable con un buen perfil de toxicidad y facilidad de uso con escaso número de tabletas o cápsulas con menos frecuencia de dosis. Debe en todo momento considerarse las interacciones potenciales de los ARVs con otros medicamentos cumplidos por el paciente, resultados de test de resistencia en caso de disponerse y enfermedades asociadas o comorbilidades.

INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA REVERSA NUCLEÓSIDOS (ITRN)

En la República Bolivariana de Venezuela, se dispone de cuatro (4) ITRN: Lamivudina (3TC), Didanosina (DDi), Zidovudina (AZT ó ZDV), Abacavir (ABC) y un (1) ITR nucleótido, Tenofovir (TDF).

Hay tres (3) combinaciones (coformulaciones): Abacavir-Lamivudina, Tenofovir-Emtricitabina y Zidovudina-Lamivudina. Para efectos prácticos al hacer mención de los ITRN en esta guía, se incluye al TDF.

NO SE RECOMIENDA DDI PARA INICIO DE TARV.

En este consenso, se considera una combinación de ITRN de elección o preferente y unas alternativas basadas en los datos disponibles en la literatura (Medicina basada en la evidencia).

Las combinaciones TDF/FTC y ABC/3TC tienen la ventaja de estar coformuladas en un solo comprimido y pueden administrarse una vez al día, lo cual favorece la adherencia al tratamiento.

COMBINACIÓN DE ELECCIÓN (PREFERENTE)

La combinación de ITRN de elección para esquemas de inicio es TDF/FTC coformulado.

La dosis es: 300 mg/200 mg VO OD.

Los resultados de la mayoría de los estudios muestran más eficacia y menos toxicidad (mitocondrial, lipoatrofia, anemia, neuropatía periférica, dislipidemia) al compararse con D4T/3TC y AZT/3TC; y adicional más ganancia de conteo de linfocitos T CD4 al compararse con AZT/3TC. Estos estudios tuvieron el EFV como tercer ARV. El daño renal asociado se manifiesta por elevación de la creatinina, glucosuria e hipofosfatemia, siendo FR enfermedad avanzada, la nefropatía previa, edad avanzada y uso de nefrotóxicos. Se recomienda no usarlo en individuos con nefropatía asociada al VIH, tubulopatía y/o depuración de creatinina menor de 65 mL/min, ya que aunque existen recomendaciones de uso con ajustes de dosis en algunas guías, la seguridad y eficacia de dichas dosis no han sido estudiadas.

COMBINACIONES ALTERNATIVAS

Es importante mencionar que se deberá privilegiar las opciones recomendadas tal y como se especifican en esta guía, dejando las opciones alternativas solo para casos especiales en los que los efectos colaterales, hipersensibilidad, interacciones medicamentosas o hábitos del individuo a recibir tratamiento, contraindican las opciones mencionadas.

Estas condiciones deben estar claramente especificadas en el formato de solicitud de inicio y cambio de tratamiento ARV, diseñado por el PNSIDA/ITS.

Las combinaciones de ITRN alternativas para esquemas de inicio son ABC/3TC .

Combinación ABC/3TC:

La dosis es: 600 mg/300 mg VO OD.. Hay similar eficacia al usarse por separado BID o en un solo comprimido OD.

Debe ser empleada con precaución en PV conCV mayores de 100.000 copias RNA/ml.

Combinación AZT/3TC:

La combinación de AZT/3TC NO se recomienda como esquema preferente o alternativo, pero se mantiene como opción aceptable en vista de que pueden haber PV que tengan contraindicación a los otros ITRN y se beneficien con esta combinación o hayan estudios donde el beneficio en una población sea considerable, como por ejemplo las embarazadas.

| Esquema Preferente | Esquemas Alternativos | Esquema Aceptable |
|---|---|--|
| Basado en ITRN | Basado en ITRN | Basado en ITRN |
| TDF/FTC (Coformulada OD) | ABC/3TC (Coformulada OD) | ZDV/3TC (Coformulada BID) |

Tercer componente del esquema de inicio:

Se considera como tercer componente de elección del esquema de inicio un ITRNN, en caso de contraindicación absoluta o relativa demostrada, el tercer componente debe ser un IP para preservar opciones futuras y hacer un uso secuencial del ARV.

En el país se dispone de esquemas coformulados de dosis fija única que incluyan el tercer componente preferente como EFV/TDF/FTC .

Este consenso considera mantener la indicación en casos discutidos y excepcionales, del uso de INSTI.

COMBINACIONES DE TARV BASADOS EN ITRNN (1 ITRNN + 2 ITRN):

En Venezuela se dispone de 3 ITRNN: Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), y Etravirina (ETRV). Solo Efavirenz y Nevirapina son considerados en inicio de TARV. La ETRV no está aprobada para tratamiento de inicio.

Los esquemas con ITRNN han demostrado potencia virológica y durabilidad.

| |
|---|
| EL ITRNN DE ELECCIÓN PREFERENTE PARA ESQUEMAS DE 1ERA LINEA ES EFAVIRENZ |
|---|

ESQUEMAS CON EFV

La dosis es 600 mg VO OD en las noches, no asociadas a comidas.

Muchos estudios han demostrado que produce supresión virológica potente en más de 7 años de seguimiento.

Los efectos adversos más comunes como: somnolencia, insomnio, sueños anormales, disminución de la concentración y alucinaciones comúnmente disminuyen después de 2 a 4 semanas. Se deberá informar a los pacientes que, debe administrarse en las noches alejadas de las comidas. EFV es inductor del metabolismo de metadona y puede producir síndrome de abstinencia.

La indicación de efavirenz debe ser evaluada cuidadosamente en las personas con depresión, historia actual de adicción a sustancias ilícitas o que necesitan laborar en horarios nocturnos

La opción coformulada con EFV 600 mg + FTC 200 mg + TDF 300 mg la cual está disponible en el país, permite el uso de una tableta una vez al día, tomada al momento o después de la cena.

ESQUEMAS CON NVP

Dada la toxicidad y la resistencia cruzada, NVP está recomendada cuando exista contraindicación para el uso de EFV . De usarse debe tenerse en cuenta lo señalado en las combinaciones de ITRN. No usarse combinado con TDF/FTC.

En las primeras semanas de tratamiento con NVP puede haber efectos adversos hepáticos, elevación de transaminasas, rash con o sin fiebre, por lo que no debería administrarse en pacientes con hepatopatía crónica, pacientes coinfectados con virus hepatotrópicos y/o pacientes con transaminasas 5 veces por encima del límite superior normal.

Se debe indicar en mujeres con conteo de linfocitos T CD4 menor 250 cél/mm^3 y en hombres con conteo de linfocitos T CD4 menor 400 cél/mm^3 , ya que presentan mayor riesgo de hepatotoxicidad.

NVP se ha comparado con ATV/r, ambos combinados con TDF/FTC, en el ensayo ARTEN63, demostrándose la no-inferioridad de NVP frente a ATV/r a las 48 semanas.

| Esquema Preferente | Esquemas Alternativos |
|---------------------------------------|------------------------------|
| Basado en ITRNN | Basado en ITRNN |
| EFAVIRENZ (Coformulado OD) | NEVIRAPINE (BID) |

COMBINACIONES DE TARV BASADOS EN IP (1 IP/r + 2 ITRN)

Cinco (5) IPs están disponibles en Venezuela: ritonavir (RTV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATMI), fosamprenavir (FPV) y darunavir (DRV).

Para inicio se consideran solo los primeros 3 IPs señalados. Fosamprenavir (FPV) solo disponibles para pacientes que lo estén recibiendo.

En esta guía el DRV/r no se considerará para inicio de TARV, aunque hay datos disponibles de su uso en pacientes naive. En este guía se usará este IP/r solo en pacientes pretratados.

Se entiende por IP potenciado la coadministración de un IP con dosis reducidas de RTV. El RTV tiene un efecto inhibidor potente del citocromo P450 que inhibe el metabolismo del segundo IP mejorando su perfil farmacocinético y el cociente C_{min}/C₁₅₀, reduciendo el riesgo de aparición de resistencias. Al potenciar un IP se reduce el número de comprimidos, la frecuencia de dosis y las restricciones dietéticas lo que favorece la adherencia

EL IP/R DE ELECCIÓN PARA ESQUEMAS PREFERENTES DE 1ERA LINEA ES ATAZANAVIR/Ritonovar (Cuando exista contraindicación absoluta o relativa de los INNTR demostrada)

Se considera como opción preferida a Atazanavir reforzado con ritonavir, en vista de su facilidad de administración una vez al día, el bajo número de tabletas y la necesidad de solo 100 mg de ritonavir, así como sus limitados efectos tóxicos a nivel de lípidos.

La dosis es 300 mg con 100 mg de RTV VO OD (2 cápsulas al día).

Para su disolución requiere un pH gástrico ácido por lo que el uso de antiácidos, antagonistas H₂ e inhibidores de bomba de protones pueden comprometer la absorción del ATMI. Debe no usarse si el PV requiere más de 20 mg de omeprazol o tiene nefrolitiasis.

Es recomendado como alternativa en embarazadas (ver capítulo de Embarazadas).

EL IP/R ALTERNATIVO ES: LOPINAVIR/ritonavir

El LPV/r es el único IP coformulado disponible. Requiere 200 mg/día de RTV y se relaciona a una frecuencia elevada de efectos gastrointestinales e hiperlipidemia cuando se comparó con IP/r que usan solo RTV 100 mg/día. Se demostró que puede usarse OD o BID para inicio de TARV combinado con TDF/FTC mostrando similares respuestas virológicas a la semana 48.

| Esquema Preferente | Esquemas alternativos |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Basado en IP | Basado en IP |
| ATAZANAVIR/RITONAVIR (OD) | LOPINAVIR/RITONAVIR (BID) |

EVIDENCIA DE COMPARACIONES ENTRE ESQUEMAS BASADOS EN ITRNN e IP/r:

En la elección del ITRNN, como esquema preferente se tomaron en consideración las siguientes ventajas:

1) Conveniencia (ITRNN): sencillo de administrar una vez al día en el caso de EFV coformulado, favoreciendo una mejor adherencia y respuesta con una eficacia comprobada igual o mayor que los IP/r, aún con altas CV y linfocitos CD4 bajos;

2) Menos interacciones farmacológicas y menor toxicidad metabólica a largo plazo (ITRNN);

3) Menor costo anual por esquema/paciente (ITRNN), lo que garantiza que un número mayor de PV disponga de TARV en el país.

Combinación con Inhibidor de Integrasa (INSTI):

Se considerará el uso de este ARV en combinación con 2 ITRN, preferiblemente TDF/FTC o en sustitución, con ABC/3TC, como terapia de inicio en situaciones extremadamente especiales que DEBEN ser discutidas con el Programa Nacional de SIDA/ITS.

Estas situaciones especiales son:

1) Enfermedad Cardiovascular establecida o Riesgo Cardiovascular Elevado (por encima del 20% según escala de Framingham) establecido y confirmado en conjunto con Informe por Especialista en Cardiología y con Exámenes que lo sustenten (Perfil Lipídico, Glicemia, Ecocardiograma, Escala de Framingham).

2) Embarazadas con TB diagnosticada durante el primer trimestre del embarazo que tengan contraindicación de Nevirapine, con informe médico, paraclínicos y Ficha de Tratamiento Anti-TB, así como Ecosonograma Obstétrico demostrando semanas gestacional

Tabla 5. Esquemas ARVs recomendados preferentes y alternativos para inicio de TARV

| Esquema Preferente | Esquemas alternativos | Casos especiales Basado en INSTI Solo en situaciones especiales donde no pueda usarse ITRNN o IP/r recomendado y sea discutidos con el PNSIDA y/o CONARESAR |
|------------------------|--|--|
| Basado en ITRNN | Basado en ITRNN | |
| EFV + TDF/FTC | EFV + ABC/3TC NVP + ABC/3TC NVP + TDF/FTC | RAL + TDF/FTC |
| Basado en IP/r | Basado en IP/r | Combinación AZT/3TC Embarazadas o en otros PVVs según se considere según lo señalado en esta guía |
| ATZ/r + TDF/FTC | ATZ/r + ABC/3TC | |
| | LPV/r + TDF/FTC LPV/r + ABC/3TC | |

ESQUEMAS DE TARV QUE NO DEBEN SER UTILIZADOS

- Monoterapia con ITRN: Se sugiere no emplear estas drogas como tratamiento único en vista de que no logran alcanzar actividad antiviral potente y sostenida.
- Esquemas con dos ITRN únicamente (Biterapia): No se recomiendan más, por la falta de respuesta virológica potente y sostenida. .
- Pautas libres de ITRN: aunque hay estudios donde se han considerado, en las guías y consensos mundiales todos los esquemas de inicio recomendados incluyen los ITRN.
- Monoterapia con IP: Aún cuando existen estudios que evalúan a Lopinavir/r, Atazanavir/r, Darunavir/r como monoterapia con resultados que muestran eficacia y seguridad similar a esquemas con 3 ARVs; sin embargo por el momento, no se sugiere su empleo rutinario, fuera del marco de protocolos de investigación con seguimiento adecuado.
- Combinaciones de ITRNN con IP/r: La falla virológica por mutaciones fue mayor con EFV+LPV/r no recomendando esta combinación como inicio de tratamiento.

COMPONENTES DE TARV QUE NO DEBEN SER UTILIZADOS

- 2 ITRNN: En el estudio 2NN, los pacientes que iniciaron TARV con NVP vs EFV vs NVP+EFV en combinación con Stavudina y Lamivudina se observó una mayor frecuencia de EAs que conllevó al abandono del TARV en el grupo con 2 ITRNN, por lo que se sugiere NO emplear combinaciones de 2 ITRNN en ningún esquema de TARV.
- Didanosina + Tenofovir: Presenta alta tasa de FV temprana. Se asocia a una rápida selección de cepas virales mutantes, así como mayor riesgo de desarrollar toxicidad mitocondrial en terapia de inicio.
- Efavirenz en el primer trimestre de gestación: Su uso se ha asociado a efectos teratogénicos en primates no humanos a exposiciones de la droga similares a lo que ocurre en humanos. Debe ser evitado en el embarazo, en especial durante el primer trimestre.
- Etravirina + IP no reforzado: la primera induce el metabolismo y reduce la exposición al IP no reforzado.
- Etravirina + atazanavir o fosamprenavir reforzados con ritonavir. La primera altera las concentraciones de los IP;
- Nevirapina iniciada en mujeres con cifras de CD4 >250 células/mm³ o en hombres con CD4 > 400 células/mm³. A estos niveles existe mayor riesgo de hepatotoxicidad severa.

COMPONENTES DE TARV QUE NO SE SUGIEREN COMO INICIO DE TRATAMIENTO

- Enfuvirtide, Etravirina: Datos insuficientes en pacientes naive.
- Raltegravir, solo en las situaciones ya especificadas.
- Maraviroc, para pacientes de rescate con mas de 2 fallas virológicas
- Darunavir: aunque hay datos disponibles y está contemplado en algunas guías, por consideraciones locales se decidió en la guía no usarlo.

VENTAJAS DEL INICIO PRECOZ DEL TARV

En estudios observacionales y de cohorte, se ha evidenciado que el inicio del TARV de forma

temprana, disminuye la tasa de progresión a SIDA, y el riesgo de morir a causa de la infección por el VIH. Además podría modificar la evolución o la aparición de eventos cardiovasculares, neoplásicos, hepáticos, neurocognitivos y renales en los pacientes infectados por el VIH.

Adicionalmente en los últimos años se ha demostrado que el TARV podría ser utilizado como una medida eficaz para disminuir la tasa de transmisión del VIH, como se ha podido demostrar en los estudios de TMI y en los realizados en parejas serodiscordantes, sin embargo, no puede sustituir a la educación y uso de condón entre otras medidas preventivas que también deben reforzarse en las consultas de VIH del país.

DESVENTAJAS DEL INICIO PRECOZ DEL TARV

Actualmente se considera que el TARV es para el resto de la vida del paciente, y que la exposición prolongada a estos tratamientos podría disminuir la calidad de vida en pacientes asintomáticos exponiéndolo a tratamientos muy prolongados que podrían generar toxicidad y EAs importantes.

Los tratamientos crónicos en la mayoría de las ocasiones genera fatiga en el paciente, lo que trae como consecuencia disminución de la adherencia a los medicamentos no solo ARVs, pero en caso de estos favorecería la aparición de resistencia del VIH al TARV comprometiendo opciones futuras de tratamiento, incrementando la transmisión de virus resistente a los ARVs.

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA (SIRI)

Se ha encontrado una respuesta inflamatoria de diferentes órganos o sistemas, ocasionada por la restauración inmunológica por el TARV.

Este síndrome agruparía a tres tipos de fenómenos diferentes:

- Presentación clínica de IO previamente silentes.
- Agravamiento clínico de enfermedades ya conocidas que estaban controladas o estabilizadas.
- Manifestaciones clínicas distintas o poco habituales de algunas enfermedades.

El SIRI ha recibido otras muchas denominaciones como “respuestas paradójicas”, “reacciones por respuesta inmune”, “síndrome inflamatorio por respuesta inmune”, “enfermedad por recuperación inmunológica” o “síndrome de reconstitución inmunológica (IRIS por sus siglas en inglés)” (Tabla 6).

Usualmente ocurre luego de algunos días hasta meses del inicio del TARV y se comporta de manera variable. Su pronóstico y evolución depende de la severidad de las manifestaciones y del inicio precoz de tratamiento apropiado.

La incidencia del SIRI se ha estimado en 10% entre los pacientes que han iniciado el TARV y puede llegar hasta 25% en PV con conteo de linfocitos T CD4 menor de 50 células/mm³. Sin embargo, la verdadera incidencia está aún por determinarse, en parte por la falta de consenso en cuanto a la definición de caso.

En los pacientes con VIH y TB, el SIRI se ha reportado en 8 a 43% contribuyendo a la mortalidad en el primer año de iniciado el TARV. Los factores predictores incluyen conteo de linfocitos T CD4 <50 células/mm³, TB severa e intervalo menor a 30 días entre el inicio del tratamiento anti TB y el TARV.

Hallazgos recientes presentados en el estudio ACTG 5202 sugieren que el SIRI puede estar asociado con: 1) Historia previa de enfermedad definitiva de SIDA; 2) Cifras bajas de Linfocitos T CD4 y CD8; 3) Uso de ABC/3TC vs TDF/3TC en PV con conteo de linfocitos T CD4 menor a 50 células/mm³. Asimismo, se ha propuesto que los niveles persistentemente elevados, luego de 1 mes de Proteína C reactiva, Dímero D y Citoquinas inflamatorias podrían estar asociados con una mayor posibilidad de desarrollar el SIRI.

Tabla 6. Definición clínica de SIRI en el contexto de la infección por VIH

| CRITERIOS REQUERIDOS | CRITERIOS DE SOPORTE |
|--|---|
| Síntomas de inflamación/infección | Incremento de linfocitos T CD4 más de 25 células/mm ³ |
| Relación temporal con el inicio del TARV | Biopsia que demuestre inflamación granulomatosa o una respuesta inflamatoria exuberante |
| Síntomas inexplicables por nueva infección o enfermedad o un curso usual de una enfermedad conocida. | |
| Disminución de más de 1 log de CV | |

Las manifestaciones que aparecen con mayor frecuencia en estos pacientes son fiebre, linfadenopatías, infiltrados pulmonares, infección por Herpes Zoster (HZ) e infecciones del SNC. También se han descrito la reactivación o empeoramiento de la TB pulmonar, recurrencia de sarcoidosis, criptococosis, infección por PCP, CMV, Lepra, *Mycobacterium avium*, VHB y VHC.

Hay causas no infecciosas del SIRI que incluyen linfoma, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, polimiositis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Graves, intolerancia a los pigmentos de tatuaje, vasculitis cerebral, entre otros.

El diagnóstico diferencial entre SIRI y progresión de la enfermedad a veces no es sencillo. Además de la CV y el conteo de linfocitos T CD4, los cuales confirman que la respuesta al TARV es efectiva, es necesario investigar el origen de las manifestaciones realizando exámenes microbiológicos e histopatológicos para aclarar la situación.

En muchos casos, el SIRI puede ser leve y resolverse sin tratamiento. Sin embargo puede llegar a ser grave y causar la muerte, particularmente cuando afecta al SNC, como en el caso de la leucoencefalopatía o en infecciones por *Cryptococcus* sp o *M. tuberculosis*.

No existen estudios controlados que permitan realizar recomendaciones claras sobre el manejo del SIRI.

Las recomendaciones existentes se basan en opiniones de expertos, se resumen en:

- Antes de iniciar TARV en pacientes con conteo de linfocitos T CD4 menor de 100 células/mm³, debe descartarse una IO activa.
- Mantener las profilaxis indicadas antes de iniciar TARV, hasta conseguir respuesta inmunológica.
- Mantener el TARV siempre que se descarte toxicidad.
- Iniciar o mantener el tratamiento etiológico de enfermedades subyacentes.

- Utilizar antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en casos leves y esteroides por 1-4 semanas en los casos graves, según la severidad y la evolución.
- No iniciar el TARV si el paciente tiene un diagnóstico reciente de TB, iniciarlo luego de 2 a 8 semanas (dependiendo del conteo de linfocitos T CD4 y estado clínico) después del inicio del tratamiento anti TB, para evitar el riesgo de aparición de SIRI, y de confusión en caso de presentarse los síntomas.

PACIENTES ADULTOS CON TARV PREVIO

El éxito terapéutico del primer esquema apropiado y potente de TARV en un marco de buena adherencia logra niveles de supresión mayor del 90% en el primer año, por lo que del 10% de los pacientes requerirá en un momento determinado de un cambio de esquema.

En la mayoría de los estudios clínicos realizados, basados en combinaciones terapéuticas efectivas, los pacientes muestran supresión de la replicación viral por 3 a 7 años.

EXISTEN SITUACIONES EN LAS CUALES PUEDE PLANTEARSE LA NECESIDAD DE CAMBIAR EL TARV, Y SON:

CAMBIO DEBIDO A EFECTOS ADVERSOS (EAs) O INTOLERANCIA, en ausencia de falla virológica (FV), inmunológica (FI) o clínica (FC), es decir, con CV indetectable. Tomando en cuenta la disponibilidad limitada de medicamentos ARVs, la posibilidad de resistencia cruzada entre ellos, es importante garantizar el éxito y la durabilidad del TARV inicial.

Muchos de los EAs de los ARVs suelen atenuarse o desaparecer luego de la primeras semanas, por lo que es recomendable la evaluación, orientación y tratamiento de estos, procurando evitar el cambio precoz de un esquema por intolerancia o toxicidad hasta donde sea posible, con excepciones como el rash cutáneo asociado a de Abacavir, acidosis láctica por ITRN o litiasis renal asociada en ocasiones al Atazanavir. Sin embargo si el PV manifiesta intolerancia al tratamiento que no cede a pesar de las medidas tomadas, debe cambiarse pues de otra manera lo abandonará o su adherencia será inadecuada. En este caso puede hacerse la sustitución selectiva del ARV implicado.

El cambio de efavirenz a otro ITRNN debe ser evaluada en las personas con depresión, historia actual de adicción a sustancias ilícitas o que necesitan laborar en horarios nocturnos, con sus respectivos informes por Medico Psiquiatra y constancia de trabajo respectivamente para su aprobación.

Tabla 7. Ejemplos de cambios de TARV por EAs

| ARV | ¿Razón? | ¿Por cual sustituir? | Esquema recomendado de primera línea en esta situación |
|--|--|---|--|
| AZT | Anemia severa o intolerancia severa | (TDF o ABC o DDI) | TDF/FTC TDF o ABC + 3TC + ITRNN o IP/r |
| EFV | Trastorno neuropsiquiátrico, posibilidad de embarazo o embarazo Confirmado antes de las 12ava semana | NVP o En caso de embarazo: antes de 12ava semana IP/r | NVP o IP/r + 2 ITRN |
| EFV | Rash severo | IP/r | 2 ITRN + IP/r |
| TDF | Nefropatía | ABC o AZT o DDI | ABC o AZT o DDI + ITRNN o IP/r |
| Cuando NO se puede sustituir por NVP | | | |
| NVP | Hepatotoxicidad o rash severo | IP/r | 2 ITRN + IP/r |
| ARV anterior | | Toxicidad | ARV sustituto |
| AZT | | Miopatía | TDF* o ABC** |
| DDI | | Neuropatía o pancreatitis | TDF* o ABC** |
| ABC | | Hipersensibilidad | TDF* o DDI o AZT (tratar de mantener un ITRN) |
| Cualquier ITRN (especialmente AZT y DDI) | | Toxicidad mitocondrial (especialmente acidosis láctica y esteatosis hepática) | TDF* o ABC** o un ITRNN En caso de toxicidad severa o falta de alternativas plantear un régimen sin nucleósidos: ITRNN + IP/r + RAL |
| NVP | | Hepatotoxicidad | EFV (no en embarazo antes de la 12ava semana) o IP/r |
| EFV | | Neurotoxicidad | NVP |
| Cualquier IP, principalmente LPV/r | | Toxicidad de familia (dislipidemia y/o resistencia a la insulina) | ITRNN o IP con menos efectos en lípidos |

* y ** Tomar en cuenta las consideraciones hechas para los ITRN en el capítulo de pacientes sin TARV.

CAMBIOS POR SIMPLIFICACION DEL TARV

Se entiende por simplificación del TARV el cambio de un esquema terapéutico que ha conseguido la supresión de la replicación viral por otro más sencillo que sigue manteniendo dicha supresión. Si bien en la actualidad la mayoría de los pacientes inician tratamiento con pautas de TARV más simples, con los nuevos fármacos y las coformulaciones, existen cada vez más opciones para simplificar a pautas más cómodas y mejor toleradas.

Razones para considerar la Simplificación

A diferencia de los ARVs disponibles en los primeros años de la epidemia del VIH, muchos de los ARV aprobados y disponibles en la actualidad, tienen mayor biodisponibilidad, con vida media más larga lo que ha permitido dosificarlos una vez al día y sin restricciones dietéticas así como la posibilidad de disponerlos en coformulaciones. Esto permite incrementar la adherencia, conveniencia del tratamiento, mejorar la calidad de vida a través de la reducción del número de dosis, número de pastillas, número de drogas y de costos, manteniendo la premisa de la supresión virológica máxima y prolongada.

Candidatos a esquemas de simplificación

Pacientes sin sospecha de virus con resistencia ARV: Los pacientes en un primer esquema de tratamiento, sin historia de FV son candidatos ideales.

Pacientes con sospecha de resistencia o resistencia documentada: Se podrían utilizar esquemas de simplificación en pacientes seleccionados, quienes han alcanzado supresión virológica, luego de haber tenido FV documentada

Tipos de Simplificación

- **Simplificación dentro de una misma clase de ARV:** permiten preservar medicamentos de otras clases o familias. En general los ARV nuevos, coformulados o en formulaciones que permiten reducir el número de dosis son de gran utilidad a este fin.
- **Simplificación de ITRN:** Los más convenientes son la sustitución de AZT o DDI a TDF preferiblemente, o ABC, en pacientes sin historia de FV o resistencia, generalmente con un primer esquema de ARV.
- **Simplificación de ITRNN:** básicamente de NVP a EFV para disminuir el número de tabletas o beneficiarse de las coformulaciones que contienen EFV como EFV/TDF/FTC.
- **Simplificación a EFV (de una familia a otra):** Pacientes que en su primer esquema recibieron IP con respuesta virológica adecuada, se puede simplificar a coformulaciones que contengan EFV/TDF/FTC, que permite disminuir el número de comprimidos diarios. Un ensayo clínico abierto ha demostrado que en pacientes tratados con dos ITIAN y un IP el cambio a EFV/TDF/FTC mantiene la supresión de la replicación vírica y se asocia con una mejoría de los triglicéridos y el colesterol-HDL, pero que son más frecuentes los efectos adversos de EFV sobre el SNC.
- **Simplificación a NVP:** En uno de los estudios la eficacia virológica fue mayor en el grupo de simplificación (comparado con IP no potenciado). En un estudio español MULTINEKA se aleatorizó a 67 pacientes en TARV con CV<50 copias RNA/ml durante al menos 6 meses a recibir LPV/r con NVP o con dos ITIAN. A las 48 semanas de tratamiento, no se detectó FV.
- **Simplificación de IPs:** Pueden hacerse simplificaciones de un IP a otro IP, o a un mismo IP, pero con menor número de dosis de dos veces al día a una vez al día, como en el caso de LPV/r según la población a considerar y solo en primeros esquemas de TARV

La simplificación entre IPs conviene cuando no hay historia de cepas resistentes a IPs, por lo que plantearlo requiere control de CV que este indetectable en los primeros 6 meses de TTO en pacientes que están tomando IPs por primera vez.

Si la CV no está garantizada no se debe realizar simplificación de esquemas, no se recomienda tampoco simplificación en niños ni en embarazadas.

En resumen en relación a la Simplificación:

Es importante seleccionar muy bien los PV a los que se debe simplificar y la estrategia a seguir. La simplificación no se puede realizar a costa de la pérdida de eficacia virológica. Sólo se puede plantear una simplificación si no ha existido fracaso previo o si se utilizan fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico.

- Los pacientes con supresión vírica prolongada (≥ 6 meses) y buena adherencia ($>90\%$) son los mejores candidatos a simplificación.
- Existen reportes que recomiendan que en pacientes en tratamiento con un IP/r+2 ITRN que no han tenido fracasos previos se puede sustituir el IP por EFV. **El cambio a un tratamiento en un único comprimido con dosis fija añade ventajas adicionales de adherencia.**
- En pacientes en su primer esquema con IP/r y con CV indetectable se puede plantear simplificar a una pauta OD como EFV+TDF+FTC o ATZ/r+TDF/FTC o ATZ/r+ABC/3TC, con nivel de evidencia BI.
- No se recomienda otras posibles simplificaciones en la práctica clínica.

CAMBIO POR FRACASO TERAPEUTICO:

La falla al TARV implica una respuesta subóptima a la terapia; la cual puede ser debida a FV, FI o FC.

En estos momentos existe una preferencia a utilizar pautas sencillas y con menor toxicidad que combinan ITRN no timidínicos con ITRNN o IP/r. Sucesivos fracasos terapéuticos con acumulación de mutaciones de resistencias frente a diferentes familias de ARVs generan menores oportunidades de éxito del TARV y mayor incidencia de SIDA y muerte.

Factores que influyen en el fracaso terapéutico:

Los factores que influyen en el fracaso del TARV pueden clasificarse en 3 grupos según dependan del PV, de los ARVs o del virus.

Entre los factores que dependen del paciente, el más importante es la adherencia al tratamiento que es el mejor indicador de respuesta terapéutica.

Entre los factores que dependen del fármaco se considera los errores de dosificación o en la indicación médica, la potencia del régimen terapéutico, la falta de niveles en sangre por mal absorción o interacciones medicamentosas.

Entre los factores que dependen del VIH, el más importante es la pre-existencia de las mutaciones de resistencia frente algunos ARVs. No existen en el país, datos de resistencia transmitida a otras personas, pero las respuestas y la durabilidad obtenida con el primer esquema de acuerdo a los registros en el PNSIDA/ITS hacen inferir que la resistencia a los ITRNN es baja, menos del 5%. En general, las cifras de infección reciente por virus resistentes varían entre un 9-12 %.

FALLA O FRACASO INMUNOLÓGICO (FI) Se define como una incapacidad para incrementar el conteo de linfocitos T CD4 sobre el nivel basal en un rango entre 50 a 100 cel./mm³ en un período de tiempo determinado, generalmente de un año a pesar de mantener una CV menor de < 50

copias. Es importante considerar **el valor porcentual (%) del contejo de linfocitos T CD4 y CD8 antes de diagnosticar una FI, ya que pueden haber variaciones significativas en el número total de leucocitos y linfocitos, que se reflejan** en una disminución del número absoluto del contejo de linfocitos T CD4, pero que no expresan una verdadera disminución de éstos.

La incapacidad de conseguir y mantener una cifra adecuada de linfocitos T CD4 a pesar de haber conseguido la supresión virológica duradera en plasma por <50 copias RNA/mL, también se considera FI. **Esta situación se conoce como respuesta inmunológica discordante, o no respondedores inmunológicos.** En estos casos no existe evidencia que demuestre que un cambio de tratamiento consiga una mayor recuperación de linfocitos T CD4, por lo que no se recomienda cambiar el TARV

La falla inmunológica en un paciente con CV indetectable NO es una indicación para el cambio de TARV.

FALLA O FRACASO CLÍNICO (FC): Puede definirse como la presencia o recurrencia de enfermedades relacionadas a SIDA luego de 3 meses de haber iniciado un esquema de TARV, excluyendo la condición de SIRI. A los PVVs en FC con CV indetectables no se les debe cambiar el tratamiento (solo se plantearía en el contexto de la imposibilidad de realizar determinaciones de CV)

FALLA O FRACASO VIROLÓGICO (FV): La falla virológica se define como la incapacidad para lograr o mantener la supresión de la replicación viral por debajo del límite de detección del ensayo (<50 copias RNA/ml) al cabo de 24 semanas de tratamiento. Se llama falla virológica primaria cuando el paciente no logra nunca niveles de CV por debajo de 50 copias RNA/ml y secundaria cuando la falla se presenta después de haber alcanzado la indetectabilidad.

Los valores de CV entre 200 y 1.000 copias RNA/mL se asocian universalmente en todos los estudios a selección de mutaciones de resistencia y deben considerarse siempre fracasos virológicos si se presentan en dos determinaciones de CV tras 24 semanas de inicio de TARV.

Los repuntes virológicos transitorios (“blips”) son valores aislados de CV entre 50-200 copias/ml. **Generalmente son valores < 200 copias RNA/mL.** En la mayoría de los estudios los “blips” aislados no se asocian a mayor riesgo de fracaso y pueden aparecer tanto en TARV basados en ITRNN o IP. Sin embargo, si se presentan en más de una ocasión sí se relacionan con un incremento en el riesgo de fracaso virológico e incluso se ha observado evolución genética y selección de mutaciones durante los “blips” frecuentes. En un paciente con “blips” frecuentes debe evaluarse especialmente la adherencia al tratamiento, interacciones medicamentosas y otras causas de activación inmunológica (vacunas e infecciones),

Se debe confirmar la FV con una nueva determinación de CV y si persiste detectable después de 6 meses, se debe cambiar inmediatamente el TARV, ya que aún en presencia de CV bajas se acumulan mutaciones que pueden comprometer el éxito de los esquemas posteriores.

Tabla 8. Recomendaciones Generales para el cambio del TARV*

| MOTIVO DEL CAMBIO | RECOMENDACIÓN |
|---|---|
| Toxicidad, falta de adherencia o problemas defarmacocinética con: CV indetectable CV detectable | Cambiar el medicamento implicado Cambiar todo el esquema ARV |
| CV detectable antes de la 24 semanas de TARV | Continuar con el esquema ARV. Valorar adherencia |
| Falla Viroológica después de la 24 semanas de TARV o Rebote tras respuesta inicial | Cambiar todo el esquema ARV |

* Siempre confirmar los valores de CV.

CAMBIO DE TARV POSTERIOR A UN PRIMER FRACASO (TARV DE SEGUNDA LÍNEA)

Recomendaciones generales:

- El cambio del TARV por fracaso terapéutico debe realizarse de forma precoz, para evitar el acúmulo de mutaciones y la elevación de la CV, facilitando la respuesta al nuevo TARV.
- Ante una falla al TARV se deben analizar las causas, especialmente revisar la adherencia, a fin de corregirlas antes de iniciar el nuevo tratamiento.
- Las elevaciones transitorias de la CV entre 50 y 200 copias/ml (SALTOS o BLIPS), no son indicación de cambio de TARV.
- Deben tenerse en cuenta las interacciones medicamentosas.
- Ante la FV en un segundo esquema ARV se debe considerar la realización de estudios de resistencia con el fin de optimizar el nuevo tratamiento, aumentar su eficacia y mejorar el pronóstico de los pacientes. Se deben tener en cuenta los resultados de los test previos (de tenerlos).
- Conocer la historia completa de ARVs, resulta importante identificar antirretrovirales que no fueron tolerados en el pasado, así como identificar fallas virológicas previas durante el tratamiento con pautas de baja barrera genética.

La clave para evitar la emergencia de resistencia a los ARVs es impedir que el paciente permanezca con un esquema terapéutico que cause una supresión viral parcial. Es decir, evitar que el paciente en tratamiento tenga CV detectables, no importa el conteo de linfocitos T CD4 que tenga.

Tabla 9. Mutaciones más frecuentes para cada droga y alternativas probables razonadas*

| DROGA | MUTACIONES PROBABLES MÁS FRECUENTES | RESISTENCIA CRUZADA | ALTERNATIVAS | COMENTARIOS |
|-------|--|---------------------|---------------------------|---|
| AZT | M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E | D4T | ABC o DDI o TDF | Con más de 3 TAMs hay resistencia a todos los ITRN. Estas mutaciones son antagonizadas por M184V, K65R y L74V. Hipersusceptibilidad a ITRNN: M41L-L210W-T215Y/F |
| DDI | L74V, K65R | ABC-TDF | D4T o 3TC | Tendencia a usarse cada vez menos por toxicidad. La K65R ↓ susceptibilidad a TDF. La L74V ↓ susceptibilidad a AZT y D4T. |
| ABC | K65R, L74V, Y115F, M184V | DDI, 3TC | AZT o D4T | No usar con TDF preferiblemente |
| 3TC | M184V | FTC | AZT o D4T o ABC o DDI | ABC y DDI resistentes con M184V si hay 2 o más TAMs |
| TDF | K65R, 3 o + TAMs (incluidas T215Y/F + M41L + L 210W) | | AZT o D4T (si tiene K65R) | |
| EFV | L100I, K103N, V106M, V108I, Y181C, Y188L, G190S | NVP | IP/r, ETR | Resistencia de clase a ITRNN disponibles en el país |
| ETR | Y181C/I/V, M230L, K101E/H/P, G190A/S/E, L100I, V106A/I, E138A | NVP/EFV | | Según test de resistencia |
| ATZ | I50L, + 4 de L10F/I/V, K20R, L24I, L33F, M36I/L, M46I/L, I54L/V | Otros IP/r | LPV/r DRV/r | Acumulación de mutaciones, probable resistencia a otros IP |
| LPV | M46 I/L, L76V, + de 6 de L10F/I/R/V, K20R, L33F, M36I, M46, L90M, I84V, V82A | Otros IP/r | DRV/r | Según test resistencia |
| T20 | I50V, I54L/M, I84V, L76V G36D/S, I37V, V38A/M/E, Q39R, Q40H | -- | MVC | Según tests de resistencia y prueba tropismo |
| RAL | Q148H/K/R, N155H, Y143R/H/C | -- | MVC | Según Test de resistencia y prueba de tropismo. |

* Tomado de algoritmos de CREST modificado, Los Alamos, RIS, Stanford, Monogram, Tibotec, AIDS, Panel USA.

Cambios de esquemas sugeridos para primera falla (segunda línea):

Cambio de TARV tras un fracaso precoz

Los ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado la eficacia de diferentes combinaciones de ARVs en tratamientos de segunda línea son escasos. El objetivo terapéutico es la resupresión de la CV (<50 copias RNA/mL). Los cambios precoces evitan acúmulo de mutaciones y permiten secuenciar fármacos incluso dentro de cada familia.

Si el fracaso es con una pauta con 2 ITRN y 1 ITRNN, con una única mutación (ejemplo K103N o Y181C), esta es capaz de generar resistencia de alto nivel a EFV y NVP, respectivamente. El patrón de mutaciones es ligeramente distinto según la pauta incluyera NVP o EFV. El FV se acompaña habitualmente de otras mutaciones a ITRN (ejemplo M184V) con una incidencia superior a lo que ocurre cuando el primer esquema ARV está basado en 2 ITRN y 1 IP/r. Un cambio precoz evita la acumulación de mutaciones de resistencia que comprometería la eficacia de los ITRNN de nueva generación. En este escenario la utilización de ETR puede estar comprometida según el patrón de mutaciones seleccionado. Aunque ha existido debate sobre si los fracasos a NVP seleccionan mayor resistencia frente a ETR que los fracasos a EFV, en el análisis con mayor poder estadístico realizado sobre un estudio aleatorizado (estudios DUET, con 599 pacientes tratados) los fracasos previos a NVP no se asociaron con peor respuesta a ETR que los fracasos a EFV.

El uso de IP/r en el primer TARV ha reducido significativamente el número de FV y la selección de mutaciones frente a los IP y los fármacos acompañantes. Todos los IP/r tienen una elevada barrera genética y, de hecho, sólo excepcionalmente aparecen mutaciones primarias y secundarias frente al IP en un primer FV, aunque nunca condicionan resistencia fenotípica al IP. El desarrollo de resistencias en los IP es un proceso gradual que requiere el acúmulo de varias mutaciones en el gen de la proteasa. Existen mutaciones seleccionadas específicamente por los IP (no potenciado) que no presentan resistencias cruzadas con otros. Otras mutaciones, en cambio, causan resistencia cruzada a la mayoría de IP. La continua aparición de nuevas mutaciones obliga a consultar las bases de datos específicas con información actualizada sobre patrones de resistencia y su significado clínico (Los Álamos, Universidad de Stanford o la Plataforma de Resistencias de la RIS). El rescate de un tratamiento a dos ITRN más un IP/r debe realizarse con 3 fármacos activos que pueden incluir ITRNN, ITRN, IP/r y otros de las nuevas familias.

Se aconseja PRESERVAR opciones de futuro ante nuevos fracasos virológicos, especialmente en pacientes en los que se sospecha problemas de adherencia. Es recomendable que el tratamiento de rescate tenga al menos una droga con un nuevo mecanismo de acción.

Tabla 10. Recomendaciones para cambios de ITRN ante una primera falla

| ESQUEMA INICIAL | ELECCIÓN | ALTERNATIVA |
|-----------------|----------|-----------------------|
| TDF/FTC | AZT-ABC | DDI-AZT o DDI-ABC |
| ABC/3TC | TDF-AZT | TDF - ABC o AZT - DDI |
| AZT-3TC | TDF-ABC | ABC - DDI |
| 3TC-DDI | TDF-AZT | TDF-ABC |

Resumen:

El objetivo del TARV de segunda línea será conseguir de nuevo la supresión virológica sostenida (menos de 50 copias RNA/ml).

En la elección del TARV nuevo se deben analizar las causas del fracaso (adherencia o interacciones medicamentosas), la historia farmacológica, las toxicidades que haya presentado y las mutaciones de resistencia previas.

Debe instaurarse un nuevo esquema con tres ARVs plenamente activos siempre que esto sea posible, o sus equivalentes en caso de fármacos con actividad intermedia. Cuando no pueda disponerse de 3 fármacos activos se contará con otros que conserven la mayor actividad residual (estudio de resistencias) y con la mejor tolerancia posible. Es recomendable que el tratamiento de rescate tenga al menos una droga con un nuevo mecanismo de acción.

Si falló con un esquema basado en un ITRNN debe cambiarse a un IP/r.

Si falló con IP reforzado en 1era Línea ATZ/r que cumple desde hace 12 meses, debe cambiarse a un ITRNN (Efavirenz) o a LOP/r.

Si falló con IP reforzado en 2era Línea LOP/r que cumple desde hace 12 meses, debe realizarse un Test de Resistencia Genotípica. Dependiendo del estado clínico y conteo de linfocitos T CD4 se puede considerar tomar la muestra y al mismo tiempo usar DRV/r el cual ha demostrado superioridad en terapias de rescate en pacientes en falla virológica y con experiencia previa a ARV, tal como lo demuestran estudios como el TITAN y el POWER.

| Motivo del Cambio | Recomendación |
|---|---|
| Fallo con esquema itrnn | Debe cambiarse a un ip/r de 1era línea-preferente (atz/r) |
| Fallo con esquema de ip/r de 1era línea (atz/r) | Debe cambiarse a un itrnn(efv) o a un ip/r (lop/r) |
| Fallo con esquema de ip/r de 2da línea(lop/r) | Debe realizarse test de resistencia y cambio a drv/r |

CAMBIO DE TARV POSTERIOR MÁS DE UN FRACASO TERAPÉUTICO

(TRATAMIENTO DE RESCATE)

Se define como Tratamiento de rescate el tratamiento tras el fracaso de al menos 2 esquemas diferentes de TARV. Dada la complejidad del manejo y de las decisiones a tomar y dado que cuando se llega a esta situación la mayoría de los pacientes han usado ARV de las tres principales clases; es necesario disponer de un test de resistencia y que el PV sea evaluado por un servicio especializado. Se ha comprobado que los pacientes en falla de TARV tienen más posibilidades de éxito si son tratados en centros especializados, por lo tanto recomendamos discutir estos casos en centros especializados o referirlos a éstos.

En PV con múltiples fallas de TARV, el objetivo actual del tratamiento debe ser estructurar esquemas que lleven a la supresión sostenida ($CV < 50$ copias RNA/ml). Para ello, deben existir al menos 2 ARVs plenamente activos y otros ARVs aunque ya utilizados, pero que conserven actividad en el Test de resistencia. Con la disponibilidad de nuevos ARV, se incrementa la posibilidad de diseñar esquemas útiles; a pesar de que los estudios comparativos realizados en terapia de rescate son difíciles de analizar por la heterogeneidad poblacional, historial de tratamientos previos, criterios de eficacia y el tipo de terapia optimizada utilizada; ya que depende mucho de los ARVs disponibles para el momento de realización del estudio.

En general ARV como ENF, DRV/r, ETR, RAL, han demostrado superioridad frente a placebo en todos los estudios, siempre en combinación con regímenes optimizados. Si aún con un TR, la cepa viral es resistente a todas los ARVs disponibles, debe mantenerse en tratamiento pues las cuasiespecies son menos agresivas que el virus salvaje y la enfermedad progresará más lentamente, dependiendo de contaje de linfocitos T CD4.

Al diseñar este TARV de rescate, el médico debe estar atento a no indicar ARVs que puedan comprometer opciones terapéuticas futuras y/o generen cuasiespecies con fitness viral favorable, tales como los ITRNN.

Hay tres aspectos que hay que tomar en consideración en estas circunstancias:

- Riesgo de progresión de la enfermedad (fracaso inmunológico y clínico).
- Opciones terapéuticas disponibles.
- Situación de adherencia y disposición del PV para afrontar el nuevo tratamiento, más complejo, sus efectos adversos, interacciones medicamentosas, restricciones alimentarias, y cambios en la medicación concomitante.

Componentes en los tratamientos de rescate:

- **Etravirina (ETR):** ITRNN de nueva generación activo en pacientes con infección con el VIH que presenten mutaciones de resistencia frente a EFV y NVP. Los resultados de los estudios DUET confirmaron la eficacia de ETR más terapia optimizada a las 91 semanas frente al grupo comparador en pacientes con exposición a múltiples ARVs. La importancia de ETR en la terapia de rescate va a depender de su perfil de mutaciones. Este perfil está definido y con el peso de cada mutación se ha producido un "score" útil para decidir su inclusión en el esquema (Tabla 11). Mutaciones a ETR pueden seleccionarse tras el fracaso virológico con esquemas que incluyen ITRNN de primera generación. En los pacientes que inician TARV con EFV y fallan, la presencia única de la mutación K103N es importante, ya que hasta un 45% de ellos pueden tener mutaciones específicas a ETR. Aunque no se ha evaluado ampliamente el impacto de ETR como pauta en terapia de rescate, en estos casos se prefiere incluir como opción de rescate otros ARV como RAL.

Tabla 11. Score según el peso de las mutaciones para ETR

| MUTACIONES ETMI | PUNTAJE |
|-----------------|--------------------|
| V90I | 1 |
| A98G | 1 |
| L100I | 2.5 |
| K101E/H/P | 101P=2.5 101E/H=1 |
| V106A/I | V106I=1.5 |
| E138A | 1,5 |
| V179D/F/T | V179F=1.5V179D/T=1 |
| Y181C/I/V | Y181I/V=3Y181C=2.5 |
| G190A/S | G190S=1.5G190A=1 |
| M230L | 2.5 |

Interpretación: \geq a 4 resistente, de 2.5 a 3.5 resistencia intermedia y \leq a 2 sensible

- **Darunavir (DRV):** IP con alta afinidad a la proteasa, con mínimas interacciones medicamentosas. Es el IP de elección en una terapia de rescate excepto ante evidencias de toxicidad; pero esto va a depender de la sensibilidad, ya que la respuesta virológica al DRV/r se va reduciendo paralelamente al número de mutaciones que pueden existir en este tipo de pacientes multitratados, este dato permite valorar en número de ARVs que debe acompañar al esquema de rescate según la actividad residual al DRV cuando la sensibilidad está comprometida tal como ya se ha señalado en los estudios TITAN y POWER (Tabla 12).

Tabla 12. Score según el peso de las mutaciones para DRV

| MUTACIONES DRV | PUNTAJE |
|----------------|---------|
| V11I | 1.5 |
| V32I | 2.5 |
| L33F | 2.5 |
| I47V | 2.5 |
| I50V | 4.5 |
| I54M | 3.5 |
| I54L | 1.5 |
| G73S | 1.5 |
| T74P | 3.5 |
| L76V | 3.5 |
| I84V | 3.5 |
| L89V | 3 |

Interpretación: <10: sensible

Raltegravir (RAL o RTG): es un ARV capaz de inhibir la integrasa, activo frente a cepas del virus con mutaciones de resistencia a las tres familias clásicas y frente a cepa silvestre. Los estudios BENCHMRK 1 y 2 son estudios paralelos, aleatorizados y doble ciego diseñados para analizar la eficacia de RAL en rescate de pacientes expuestos a múltiples ARVs y en FV. Estos a largo plazo demostraron eficacia duradera, especialmente cuando se combina con otros fármacos activos lo cual es de importancia ya que RAL tiene baja barrera genética, siendo necesario solo dos mutaciones para la pérdida de efectividad e inclusive la sola presencia de la mutación Q148K/H o N155H ya confieren un nivel de resistencia elevado.

Enfuvirtide (ENF o T20): inhibe la fusión del VIH evitando su penetración y replicación. Los estudios TORO son dos ensayos abiertos en fase III en los que se comparó la actividad antiviral de ENF en combinación con una pauta optimizada frente a una pauta optimizada en pacientes en FV con múltiples tratamientos previos. Por otra parte, la inclusión del ENF en el TR ha demostrado sistemáticamente incrementar las tasas de respuesta en otros estudios en que se evaluaban otros fármacos. Se administra por VSC dos veces al día, su principal efecto adverso es la reacción en el punto de inyección. Actualmente su inclusión en TR se recomienda cuando no se puede confeccionar un esquema óptimo con 3 fármacos activos.

Maraviroc (MVC) es el único antagonista del correceptor CCR5 actualmente comercializado, con actividad potente frente a cepas con tropismo R5 tanto silvestres como con mutaciones para ITRN, ITRNN o IP, con los que no comparte resistencia cruzada. Los estudios MOTIVATE (1 y 2); dos ensayos clínicos paralelos y doble ciego, mostraron disminución de CV superior al grupo control y aumento concomitante del conteo de linfocitos T CD4.

En pacientes crónicamente infectados y con experiencia previa a TARV y con CV detectables la presencia de cepas VIH-1 mixtas o duales CCR5/CXCR4 hace que se requiera de la realización de test de tropismo.

La recomendación para el uso de MVC es en pacientes con virus que usen el correceptor CCR5 o cepas R5, por lo tanto es necesaria la realización de un test tropismo.

Las recomendaciones en relación al test de tropismo son:

- Se debe conocer el tropismo viral antes de iniciar tratamiento con inhibidores de correceptor CCR5.
- Se debe realizar el test de tropismo a todo paciente que haya fracasado al menos a dos esquemas diferentes de tratamiento ARV (ITRNN- IP/r) y vaya a iniciar un esquema de rescate autorizado y discutido por el CONARESAR
- La información del tropismo debe estar disponible junto con el test de resistencia a fin de facilitar la selección de un esquema de rescate.

Los pacientes a los que se les indique alguno de estos ARVs, combinado con otros ARVs no señalados en este capítulo o cuya combinación sea algunos(s) de estos 5 (DRV, ETRV, RAL, T20 o MVC) deben tener un resultado de Test de Resistencia (TR) y Test de Tropismo (TT) discutido en el Comité Nacional de Resistencia ARV (CONARESAR) y/o con el PNSIDA/ITS. Las excepciones solo se aprobarán directamente por el PNSIDA/ITS como coordinador del CONARESAR.

Recomendaciones generales sobre tratamientos de rescate:

- Con cualquier esquema de rescate, el objetivo es conseguir de nuevo la supresión virológica (CV < 50 copias/mL).
- El TARV nuevo debe contener 3 ARVs totalmente activos. Si no es posible diseñarlo, la combinación de dos ARVs plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede resultar eficaz en una elevada proporción de PV. Nunca debe utilizarse un esquema que contenga un solo fármaco activo.
- Se debe realizar un estudio de TR para seleccionar el mejor esquema ARV.

- Se deben analizar con cuidado todos los esquemas ARVs que ha recibido a lo largo de su vida y si tiene un TR anterior debemos considerar las mutaciones que allí aparezcan aunque no estén en el TR actual.
- Se pueden reintroducir ARVs que se hayan retirado previamente por efectos adversos que pudieran ser controlados.
- En la medida de lo posible el nuevo esquema ARV debe ser de fácil cumplimiento y baja toxicidad, con la finalidad de mejorar o favorecer una adherencia adecuada.
- Pueden usarse ARVs con mecanismos de acción nuevos: Maraviroc, Enfuvirtide y Raltegravir. Estos nunca deben utilizarse como monoterapia, ni cuando el TR permita construir un esquema ARV efectivo con 3 ARVs y estén disponibles en el país.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN VIH EN EL PACIENTE CON ESCASAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

Se define como una infección por VIH multirresistente con escasas opciones terapéuticas a aquellos pacientes que cuando se les realiza TR se encuentran mutaciones de resistencias a todos los ITRN, ITRNN e IP más utilizados y en algunos casos, pudieron haber sido previamente tratados con T20 y haber fracasado.

El objetivo terapéutico igualmente es conseguir CV indetectables (< 50 copias RNA/ml). La mejor opción terapéutica consiste en diseñar un esquema de TARV con dos o más ARVs activos preferiblemente de nuevas familias y si es posible, alguno de los ARVs ya utilizados (si en el TR muestran sensibilidad).

Si el PV tiene un conteaje de linfocitos T CD4 mayor a 200 células/mm³ y está clínicamente estable, se puede esperar hasta disponer de al menos dos ARVs activos. Un tratamiento con un solo ARV activo fracasará a corto plazo y limitará aún más las opciones terapéuticas del paciente, por lo que no se recomienda.

Con los fármacos disponibles actualmente puede conseguirse la supresión virológica completa y duradera (CV<50 copias RNA/ml) en la gran mayoría de los pacientes con FV.

El FV en el paciente multitratado no siempre conduce de forma rápida al fracaso inmunológico y progresión clínica. De hecho, muchos pacientes continúan con recuentos de CD4 relativamente estables y aproximadamente sólo un tercio experimenta un descenso. Este último hecho se observa más frecuentemente cuando la CV esta entre 10.000-20.000 RNA/ml.

REPLICACION VIRAL BAJA EN PACIENTES MULTITRATADOS

Como ya se ha señalado, dos determinaciones sucesivas de CV>50 copias RNA/ml tras 6 meses de TARV o luego de haber conseguido CV<50 copias RNA/ml se considera FV. Hay pacientes bajo TARV que mantienen replicación viral baja y persistente, (que podemos definir como una CV entre 50-200 copias RNA/ml), con linfocitos T CD4 estables. Estos pacientes se sugiere un esquema que consiga nuevamente la supresión (CV menor a 50 copias RNA/ml). Sin embargo, la dificultad o la ausencia alternativas terapéuticas, la conservación de la inmunidad, y la imposibilidad de obtener resultados válidos con pruebas de resistencia genotípicas o determinación del tropismo viral por la baja viremia plasmática, complican la decisión.

En este escenario se han propuesto diferentes estrategias terapéuticas, aunque ninguna de ellas ha sido evaluada en estudios prospectivos longitudinales y comparativos. Si la pauta de TARV presenta una baja barrera genética y se confirma que la baja viremia no responde a un error de técnica de laboratorio, es prudente sustituirla bajo criterio clínico por otra con barrera genética elevada basada en un IP/r, independientemente de que no se consiga demostrar la presencia de mutaciones. No está bien establecida cuál es la mejor actitud en pacientes con replicación viral baja, aunque se conoce

que estos pacientes pueden seleccionar nuevas mutaciones de resistencia, fracasos y contribuir a la diseminación de la infección a otras personas. La posibilidad de obtener resultados en las pruebas de resistencia o tropismo viral (no disponible en el país), las alternativas disponibles y poder cambiar el TARV a un régimen que incluya al menos dos fármacos antirretrovirales plenamente activos condicionan la actitud del clínico en este escenario. Si el régimen antirretroviral presenta una barrera genética elevada y el riesgo de selección de resistencias es muy bajo, puede en determinados casos mantenerse al paciente con el mismo tratamiento.

TRATAMIENTOS CON PAUTAS DE TARV NO SUPRESORAS

Se denominan pautas de TARV no supresoras o esquemas de contención aquellos esquemas que usan uno o varios ITRN para disminuir la replicación viral (fitness), aunque no logren CV indetectables, pero permiten prolongar la estabilidad inmunológica y retrasar la disminución del recuento de linfocitos T CD4. El objetivo de esta pauta de TARV es mantener al paciente en las mejores condiciones clínicas posibles, mientras se dispone de nuevos ARVs para diseñar un esquema ARV altamente supresor. Para usar un esquema de contención se debe tener evidencia de resistencia múltiple y no tener suficientes opciones a los ARV altamente supresores, igualmente estos tratamientos no supresores deben ser cómodos, pocos tóxicos, que disminuya la capacidad replicativa viral y que no acumulen mutaciones que puedan comprometer futuros esquemas TARV de rescate. Así como deben usarse por el menor tiempo posible para evitar el deterioro clínico e inmunológico, siempre y cuando el recuento de linfocitos T CD4 sea mayor a 200 células/m³.

Recomendaciones para esquemas de contención:

Mantener un TARV no supresor, cómodo de tomar, poco tóxico, que disminuya la capacidad replicativa viral y no acumule mutaciones que puedan comprometer futuros TARV.

Deben seguirse pautas con dos o tres ITRN que incluyan 3TC o FTC, y simultáneamente AZT y TDF, que podrán resultar parcialmente eficaces en algunos pacientes si su recuento de CD4 no es bajo. Estos esquemas pueden mantener transitoriamente (meses) una población viral con bajo fitness y deben remplazarse por un régimen de rescate supresor con tres fármacos activos en cuanto sea posible. Es importante resaltar que los ensayos clínicos han demostrado que no se debe realizar interrupciones o supresiones de TARV como opción efectiva en pacientes con multiresistencia.

INTERRUPCIONES DE TRATAMIENTO

Diversos estudios han analizado las interrupciones temporales del TARV partiendo de la hipótesis de que la reaparición del virus salvaje sensible a los ARVs permitiría una mayor respuesta tras la reintroducción del tratamiento, demostrando un descenso importante del conteo de linfocitos T CD4 durante la interrupción en comparación con los observados en los PV que continuaron con el TARV. Pero, también **las interrupciones de tratamiento se han relacionado con aumento de la morbimortalidad por lo que en la actualidad no están recomendadas.**

Solo en los casos de toxicidad grave con riesgo de vida se requerirá discontinuar todos los ARVs hasta que el PV se estabilice y la toxicidad finalice. Debe recordarse que si cumplen esquemas basados en ITRNN, estos ARVs tienen una vida media más prolongada que los ITRN, y que si se interrumpen simultáneamente los niveles de ITRNN pueden persistir varios días dando lugar a una exposición del VIH a la monoterapia a ITRNN y el potencial desarrollo de resistencia a esta familia de ARVs.

MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES

CARACTERISTICAS. EFECTOS ADVERSOS. INTERACCIONES.

IMPORTANTE RECORDAR QUE:

LA ENTREGA DE ARVS DEBE SER HECHA BAJO EL CONOCIMIENTO Y LA APROBACION DEL PNSIDA/ITS MPPS: De hacerlo antes de recibir la aprobación del esquema de ARV solicitado y/o no considerando su aprobación, estaría atentando contra el programa de suministro de ARVs a nivel nacional. El desconocimiento en el MPPS, del ingreso de PV en inicio o cambio de TARV redundará en que no estén contemplados al momento de hacer las estimaciones de compras anuales de ARVs, lo cual genera la posibilidad de desabastecimiento ARVs.

CARACTERISTICAS DE LOS ARVS

Tabla 16. Inhibidores de Transcriptasa Reversa Nucleósidos (ITRN)

| NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO | PRESENTACIÓN | DOSIS RECOMENDADAS | EFECTO DE ALIMENTOS | BIODISPONIBILIDAD ORAL | VIDA MEDIA SUERO | VIDA MEDIA INTRACELULAR | ELIMINACIÓN |
|---|--|--|--|---|------------------|-------------------------|--|
| Abacavir (ABC) | Tab. 300 mg o Solución 20 mg/ml | 300 mgs VO BID o 600 mgs diario | Tomar sin relación a comidas. Alcohol aumenta niveles de ABC 41%. ABC no tiene efecto sobre alcohol. | | | | Metabolizado por alcohol deshidrogenasa y glucoronil transferasa. |
| ABC+ Zidovudina (ZDV)+ Lamivudina (3TC) | ABC 300 mg + ZDV 300 mg + 3TC 150 mg | 1 tab VO BID | | 83% | 1.5 hs | 12 a 26 hs | Excreción renal de metabolitos 32% No dar Trizivir en pac con CL/CR de 50 ml/min. |
| ABC+3TC | ABC 600 mg + 3TC 300 mg | | | | | | |
| Didanosina (DDI) | Cápsulas de 400 mgs y tab 100mgs | Peso > de 60 Kg 400 mgs 1 vez al día. < 60 Kg 25 mgs OD | Niveles descienden 55%. Ingerir ½ hora antes o 2 hs después | 30 - 40% | 1.5 hs | >20 hs | Excreción Renal 50 % Ajuste de dosis en IR. |
| Lamivudina (3TC) | Tab de 150 y 300 mg | 150 mg VO BID o 300 mg VO OD | Ingerir sin relación a comidas | 86 % | 5 - 7 hs | 18 - 22 hs | Excreción renal. Ajuste de dosis en IRC. |
| Lamivudina/ Zidovudina (3TC/ AZT) | Tab 150 mg/ 300 mg | o 1 tab BID | | | | | Duovir, Trizivir no usar en pac con Cl/cr < 50 ml/min. |
| Tenofovir (TDF) | Tabletas 300 mg | 1 tab VO OD | Ingerir sin relación a comidas. | 25% en ayunas y 39% con alimentos ricos en grasa. | 17 hs | >60 hs | Excreción renal. Ajuste de dosis en IRC. |
| Zidovudina. (AZT o ZDV) | Ampolla 200 mg cápsulas 100 mg. solución 10 mg tableta 300 mg | 300 mg VO BID | Ingerir sin relación a comidas | 60 % | 1.1 hs | 7hs | Metabolizada a AZT glucoronido. Excreción renal de AZT . Ajuste de dosis en IRC. |

| NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO | PRESENTACIÓN | DOSIS RECOMENDADAS | EFECTO DE ALIMENTOS | BIODISPONIBILIDAD ORAL | ELIMINACIÓN |
|-----------------------------|--|--|--|-----------------------------------|---|
| Atazanavir (ATMI) | Caps 300 mg | 300 mg + Ritonavir 100 mg VO OD | Aumenta biodisponibilidad. Ingerir con comidas y evitar ingerir con antiácidos. | No determinada | Citocromo P450 3A4 inhibidor y sustrato. Ajuste de dosis en insuficiencia hepática. |
| Darunavir (DRV) | Tab 300 mg | 600 mg VO BID + 100 mg de Ritonavir VO BID | Alimentos elevan concentración máxima y AUC por 30%. Ingerir con comidas. | Darunavir solo 37% y con RTV 82%. | Citocromo P450 3A4 inhibidor y sustrato. |
| | | | No hay cambios | | Inhibidor inductor y |
| Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) | Tab LPV 200mg + RTV 50mg y tabletas de LPV 100mg + RTV 25 mg Susp oral LPV 400 mg/RTV100mg/5 ml | 2 tab VO BID o 5 ml VO BID | No hay efecto con comidas. Sol oral con comidas moderadamente grasas elevan AUC de LPV. Ingerir con comidas. | No determinado | Citocromo P450 (3A4 inhibidor y sustrato) |
| Ritonavir (RTV) | Caps 100 mg | Como potenciador farmacocinético para otros IPs, ya sea OD o BID | Niveles se elevan 15%. Tomar con comidas si es posible, mejora tolerabilidad. | No determinado | Citocromo P450 (3A4, 2DC Potente 3A4 inhibidor) |

Tabla 17. Inhibidores de Transcriptasa Reversa No-Nucleósidos (ITRNN) y de los IPs

| NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO | PRESENTACIÓN | DOSIS RECOMENDADAS | EFECTO DE ALIMENTOS | BIODISPONIBILIDAD ORAL | VIDA MEDIA SUERO | VIDA MEDIA INTRACELULAR | ELIMINACIÓN |
|-----------------------------|------------------|---|--|------------------------|------------------|-------------------------|---|
| Efavirenz (EFV) | Tab 200 y 600 mg | 600 mg diario. Con estomago vacío, antes del sueño. | Comidas altas en calorías y grasas elevan concentraciones plasmáticas caps 39% y tab 79%, debe ingerirse con estomago vacío. | Datos no evaluable. | 40 a 55 hs | 12 a 26 hs | Metabolizado por citocromo P450 3A mixto (Inductor/Inhibidor). No requiere ajuste en IRC. |
| Nevirapina (NVP) | Tabletas 200 mg | 200 mg diario por 14 días y luego 200 mg VO BID | Ingerir sin relación a comidas | > 90 % | 25-30 hs. | >20 hs | Metabolizado por citocromo P450 (3A inductor). 80% excretado en orina, 10% en heces. |
| Etravirina (ETRV) | Tabletas 100 mg | 200 mg VO BID | Con comidas | | 35-40 hs | 18 - 22 hs | Renal 1,2% |

Tabla 18. Inhibidores de Fusión (IF), Inhibidores de Integrasa (INSTI) y Coreceptores CCR5

| NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO | PRESENTACIÓN | DOSIS RECOMENDADAS | EFECTO DE ALIMENTOS | BIODISPONIBILIDAD ORAL | ELIMINACIÓN |
|-----------------------------|----------------------|--------------------|--|------------------------|---|
| Enfuvirtide (T20) | Inyectable 90 mg/1ml | 90 mg 1 ml BID VSC | No aplica | 3.8 hs | Se supone que sufre catabolismo a sus constituyentes aminoácidos. |
| Raltegravir (RGV) | Tab 400 mg | 400 mg VO BID | No establecida | ≈ 9 hs | Glucuronidación mediada por UGT1A1. |
| Maraviroc (MVC) | Tab 150 y 300 | 300 mg BID | Dependiendo de las interacciones medicamentosas. | | Con o sin alimentos, 23-24% biodisponibilidad. |

LOS EFECTOS ADVERSOS (EAs) o TOXICIDAD DE LOS ARVs

Los ARVs pueden producir EAs variados (ver tabla 19) que van desde la intolerancia leve o autolimitados hasta algunos que pueden amenazar la vida del PV. Por lo tanto, uno de los grandes desafíos en el enfoque de salud pública consiste en generar herramientas educativas para los pacientes y las personas involucradas en la atención de salud que faciliten la identificación rápida y oportuna de los EAs específicos de cada ARV, permitiendo adoptar medidas apropiadas para aliviarlos o eliminarlos; para la seguridad del pacientes y para mantener la adherencia y evitar la interrupción del TARV.

Los EAs pueden aparecer en forma temprana (primeras semanas o meses de tratamiento) o tardía (después de 6 meses o más de TARV), ser específicos de un ARV o de una clase de fármaco, y pueden ser leves, moderados, graves o incluso amenazar la vida.

En general, en los casos de reacciones leves no requieren discontinuar ni cambiar el TARV, pudiéndose administrar un tratamiento sintomático para la mejoría de los síntomas. Los EAs moderados o graves pueden requerir la sustitución del medicamento involucrado (ver tabla 19) por otro idealmente de la misma clase. La toxicidad grave que pone en riesgo la vida del paciente o genera complicaciones que requiere discontinuar todos los ARVs hasta que se establezca y la toxicidad finalice.

Los pacientes en el estudio sobre el perfil del paciente con VIH/SIDA y su Adherencia al TARV realizado en el 2008 y coordinado por el PNSIDA/ITS-MPPS señalaron que solo en el 12% los EAs fueron la causa de intolerancia adherencia inadecuada a los ARVs.

Tabla 19. Estimación del grado de gravedad de los efectos adversos a los ARVs

| GRADO EFECTOS ADVERSOS | DESCRIPCION/CONDUCTA |
|--|---|
| GRADO 1 o LEVE Elas actividades, NO requieren terapia | Molestia leve o transitoria, sin limitación de actividad. NI CAMBIO DEL TARV. El tratamiento es sintomático. |
| GRADO 2 o MODERADO casos debe indicarse | Limitación de las actividades, puede necesitarse de asistencia médica en ocasiones. En algunos casos debe indicarse tratamiento sintomático. CAMBIO DEL TARV puede plantearse, si no hay mejoría. |
| GRADO 3 o GRAVE asistencia y terapia | Más limitación para las actividades, requiere asistencia médica, con posible hospitalización. CAMBIO DEL TARV. |
| GRADO 4 o GRAVE Y AMENAZA VIDA | Limitación extrema de las actividades, requiere asistencia médica significativa, terapia médica u hospitalización. SUSPENSIÓN TARV Y LUEGO CAMBIO. |

Tomado (con algunas modificaciones): Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y del Caribe: en la ruta al acceso universal, Recomendaciones para enfoque de salud pública, 2009, OPS/OMS.

Los EAs más frecuentemente son:

Intolerancia gastrointestinal (GI):

Los IP son los que con mayor frecuencia se han asociado con alteraciones GI. La diarrea es la manifestación clínica más frecuente. Otras son: las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal. Su presencia está asociada con disminución de la adherencia al TARV.

Mielosupresión:

El AZT puede asociarse con supresión medular, que se manifiesta en las primeras semanas después de iniciar el ARV; se presenta como anemia o neutropenia, que puede llegar a ser grave con clínica asociada. Esta complicación se maneja sustituyendo la Zidovudina.

Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC):

El Efavirenz se asocia con una serie de manifestaciones neurológicas que aparecen en las primeras semanas de tratamiento, como: mareos, insomnio, somnolencia, dificultad para concentrarse, sueños anormales y depresión. Se han referido trastornos psiquiátricos mayores más infrecuentemente. Los síntomas desaparecen gradualmente entre la segunda y la cuarta semana de iniciado el tratamiento. Si el efecto persiste debe plantearse la suspensión o sustitución de este ARV.

- **Dislipidemia:** La infección por VIH por se produce una serie de cambios en el perfil lipídico de los pacientes, con una disminución progresiva de las concentraciones plasmáticas del colesterol total (CT), LDL y HDL y un incremento de triglicéridos (Tg).

Los ITRNN y los IP, también pueden asociarse con el aumento de triglicéridos y colesterol-LDL, y disminución de colesterol HDL. El tratamiento consiste en utilizar hipolopemiantes, sobre todo las estatinas, principalmente la pravastatina como droga de elección y la atorvastatina. Sin mejoría con esas medidas, la sustitución del IP por ARVs que no tengan o tengan menos efectos sobre los lípidos (ITRNN o Atazanavir) es una opción. Se recomienda revisar la guía para la Prevención y manejo de los trastornos metabólicos de los pacientes VIH/SIDA en Venezuela, PNSIDA/ITS, 2008 y el capítulo de Dislipidemia de esta guía.

- **Neuropatía periférica:** Se asocia al uso prolongado de algunos ITRN, como el DDI y el D4T. Se presenta como hipoestesia en los pies, seguido de dolor urente, quemante que en ocasiones puede ser incapacitante y limita la adherencia al TRV. El manejo consiste en sustitución del ARV responsable y, en caso necesario, el uso de gabapentin, antidepresivos tricíclicos y opiáceos.
- **Lipodistrofia:** Actualmente, no son bien conocidas las causas y la patogenia de la lipodistrofia, considerándose un proceso multifactorial en el que intervienen el propio virus (VIH), factores tóxicos relacionados con el TARV, factores inmunológicos y la predisposición individual aún no bien caracterizada. Es de instalación lenta y a largo plazo. La lipoatrofia se presenta como pérdida de grasa facial y en las extremidades, en las cuales se visualizan los trayectos venosos prominentes. Se asocia al uso prolongado de análogos timidínicos (D4T y AZT), debiendo sustituirse el ITRN responsable por algún otro con menos efectos en lipoatrofia, como TDF o ABC.

La **lipohipertrofia** cursa con acumulación de grasa visceral en el abdomen y está asociada con el uso prolongado de IP. La lipohipertrofia se asocia a resistencia a la insulina más que la lipoatrofia. Ambas pueden coexistir (lipoatrofia y lipohipertrofia). Se recomienda revisar la guía para la prevención y manejo de los trastornos metabólicos de los pacientes VIH/SIDA en Venezuela, PNSIDA/ITS, 2008.

- **Toxicidad hepática:** La toxicidad hepática puede comenzar en las primeras semanas produciendo náuseas, vómitos, ictericia y exantema cutáneo en el 50% de los casos. Debe descartarse otras causas como: la coinfección con virus hepatotrópicos, la ingesta de otros medicamentos, trastornos metabólicos, degeneración grasa, enfermedades oportunistas o neoplasias.

Se asocia en los casos graves a la Nevirapina. Más común en mujeres embarazadas con contajes de linfocitos T CD4 $>250 \text{ cél/mm}^3$ y hombres con contajes de linfocitos T CD4 $>400 \text{ cél/mm}^3$. La hiperbilirrubinemia indirecta asociada al ATZ/r (también IDV ya no usado en el país) no se asocia a daño hepático ni requiere modificación del TARV.

- **Acidosis láctica:** Amerita alta sospecha del médico. Comienza meses después de iniciar el TARV con clínica inespecífica: náuseas, vómitos, fatiga, disnea, ictericia inclusive polineuropatía ascendente rápidamente progresiva muy similar al Síndrome Guillain-Barré.

Se ha relacionado en especial a la combinación de D4T+DDI con una mortalidad mayor del 55%. Los ARV más relacionados son: DDI, D4T, AZT, ABC, 3TC

- **Pancreatitis:** Asociada al uso de ITRN, especialmente con DDI y D4T. Inicia de semanas a meses después del comienzo del TARV con dolor abdomino-lumbar, náuseas y vómitos, aumento de la amilasa y la lipasa. Al reiniciar el TARV se deben evitar los ARVs asociados con toxicidad mitocondrial. El manejo de la pancreatitis es igual al del paciente inmunocompetente.
- **Reacciones de hipersensibilidad:** La literatura reporta que se presenta entre un 4% a menos de un 10% sobre todo asociada al ABC. En Venezuela, hasta ahora menos del 1% del total de pacientes que usan ABV han presentado clínica y se han reportado al PNSIDA/ITS y a la fecha nunca han sido corroborados por el INHRR, en los últimos 10 años. Aparece a partir de los 11 días de iniciado el TARV, caracterizada por fiebre, exantema difuso, náuseas, vómitos, artralgias, disnea, tos o faringitis. La reexposición al ABC se asocia con una reacción severa potencialmente mortal, por lo que está contraindicado.
- **Resistencia a la insulina/diabetes:** Los estudios han mostrado que la resistencia a la insulina se presenta entre un 60-85% de los pacientes tratados con IP aunque sólo el 1-6% desarrollan diabetes mellitus tipo 2. No está tan claro el mecanismo a través del cual los IP ocasionan esta patología.

- **Nefrotoxicidad:** Asociadas al TDF y al IDV. Suele presentarse en los primeros meses de TARV y es reversible al suspender el ARV. La toxicidad renal por TDF se expresa con daño tubulointerstial, acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi. No se recomienda el uso de TDF en PV con creatinina >1.3 y depuración menor de 80 ml/min. Con el IDV se han reportado casos de litiasis renal.
- **Osteonecrosis:** Se ha sugerido que la alteración del metabolismo lipídico podría ser la causa de la oclusión vascular; estudios han relacionado el uso de los IP con un mayor riesgo de necrosis avascular, la cual se presenta gradualmente con dolor periarticular. En el 85% de los casos se afecta la articulación coxofemoral.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones medicamentosas o farmacológicas (IF) pueden ser farmacodinámicas o farmacocinéticas. En las primeras existen fenómenos de sinergia o antagonismo que pueden dar lugar a un aumento de la eficacia o toxicidad, como por ejemplo en la combinación AZT+D4T o, por el contrario, a un fallo terapéutico como por ejemplo en PV coinfectados VIH/TB. Por su parte, las interacciones farmacocinéticas son aquellas que afectan a los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos (LADME).

En este consenso se consideran las principales interacciones entre los ARVs y medicamentos como anticonvulsivantes, hipolipemiantes, medicamentos contra la disfunción eréctil, antimicóticos, antimicrobianos, antituberculosos, antiácidos, anticonceptivos, antiarrítmicos y entre ARVs (ver Anexo 3y Tablas 21 y 22).

De las interacciones más complejas están, la de los ARVs y los antituberculosos

Las ansamicinas (rifampicina: RFP y en menor grado la rifabutin: RBT, no disponible en el país) son inductores potentes del citocromo P450 (CYP), particularmente de la isoenzima CYP3A4, vía a través de la cual también son metabolizados los ITRNN y los IP. Por tanto el uso en conjunto puede traer como consecuencia la aceleración de su metabolismo por la inducción enzimática se reducen los niveles plasmáticos, lo cual conlleva a un alto riesgo de mantenerse niveles subterapéuticos. Esto puede aumentar el riesgo de fracaso terapéutico del ARV y el riesgo de toxicidad por la RFP.

En la mayoría de los casos, debe evitarse la coadministración de los IP con la RFP y se permite con la RFT con reducción de dosis a 150 mg cada 48 horas. La interacción de la RFP con los ITRNN es de menor magnitud y puede manejarse con éxito.

Tabla 21. Interacciones entre ARV y las RFP Rifamicinas

| ANTIRRETROVIRAL | RFP (RIFAMPICINA) | COMENTARIOS |
|--|-------------------|---|
| ITRN | Si | Con AZT se requiere monitoreo frecuente |
| ITRNN | | |
| EFV | Si, de elección | Dosis habitual de RFP y EFV |
| NVP | Alternativa | Sin ajuste de dosis |
| IP | | |
| ATZ/r | Contraindicado | |
| Darunavir/r | Contraindicado | |
| LPV/r | Ajuste de dosis | RTV adicional 400 mg BID. Su uso es solo si está contraindicado ITRNN |
| Ritonavir | Si | Dosis habitual RFP. Usado solo como boosting |
| Inhibidores de Fusión (Enfuvirtida) | Si | |
| Inhibidores de Integrasa (Raltegravir) | Ajustar Dosis | RFP disminuye niveles de raltegravir. |

Hay un sin número de interacciones por diversos mecanismos entre los anticonvulsivantes y los ARVs, ya sea por competencia por la unión a proteínas plasmáticas o por inducción o inhibición enzimática, que puede aumentar la replicación viral, en la frecuencia de convulsiones o en la toxicidad. También las benzodiazepinas de acción corta son las más afectadas, como midazolam, alprazolam y triazolam, describiéndose sedación prolongada por benzodiazepinas en PV en tratamiento con IP (ver anexo 3).

Es importante también informar sobre la precaución que deben tener los pacientes en TARV con las hierbas medicinales ya que pueden afectar el metabolismo de numerosos fármacos a nivel de la CYP3A4 y de las proteínas transportadoras. Algunas hierbas como equiácea y el ginkgo interaccionan, así como el ajo (*Allium sativa*) con los IP. En un estudio se disminuyó el AUC del SQV en un 54%. También puede haber interacción entre los derivados ergóticos con el RTV, la cual puede ser grave, ya que requiere ingreso hospitalario y tratamiento de apoyo con vasodilatadores, usándose nitratos, entre otros. También hay interacciones entre los IP y en menor grado con los ITRN e ITRNN con los inmunomoduladores y antineoplásicos sobre todo el tacrólimo, macrólido metabolizado a través del hígado (citocromo CYP3A4) usado en pacientes que han recibido trasplantes de órganos.

Varios estudios han demostrado un descenso en la actividad anticoagulante de la warfarina tras el inicio del TARV con IP/r, básicamente por el RTV. En el área de la endocrinología también se han descrito interacciones importantes, entre LPV/r y la levotiroxina o con la flucitasona nasal y el LPV/r. La interacción con los antiulcerosos también ha despertado interés en los últimos años y ha sido motivo de revisión en este consenso (ver tabla 22). El resto de las interacciones se describen en el anexo 3.

Tabla 22. Interacciones de los ARV con los antiúlcerosos

| Antiulceroso | ARV | Efecto farmacológico | Recomendación |
|--|--|--|---|
| Inhibidor bomba de protones (IBP), anti-H2, antiácidos | LPV/r 800 mg/200mg OD (si se ha indicado OD) | Aumento de la C _{min} LPV, aumento de efectos adversos. | Administrar el LPV/r dos veces al día cuando se necesita terapia antiácida. |
| Anti-H2 | ATZ/r 300/100 mg/día | Disminución del área bajo la curva (AUC) del ATZ/r en un 18%. | Separar las tomas de dos a diez horas después del anti-H2. |
| Omeprazol u otros IBP | ATZ/r 300/100 mg/día | Dosis habitual de RFP y EFV | No recomendado. No usar estos antiácidos o cambiar a otro IP. |
| Omeprazol | Raltegravir 400 mg BID | Aumenta AUC del Raltegravir en un 320% | Utilizar con precaución. Seguimiento estricto. |

RECOMENDACIONES PRECONCEPCIONALES PARA LA MUJER

- La consejería sobre planificación familiar debe estar integrada en todas las fases del tratamiento y cuidado de la mujer, incluyendo pre-test y post-test y seguimiento a largo plazo.
- Las mujeres deben recibir recomendaciones para elegir el método anticonceptivo más apropiado para su situación y necesidades, teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad y tratamiento, así como su estilo de vida particular y sus deseos personales.
- Los programas deben tener información disponible para orientar a las mujeres con VIH sobre las mejores opciones anticonceptivas a utilizar en combinación con el condón o preservativo, basándose en la mejor evidencia científica disponible.
- Las mujeres en edad fértil pueden utilizar DIU como método anticonceptivo, que siempre deberá acompañarse con el uso de condón.
- No hay restricción en el uso de anticonceptivos hormonales, incluyendo los anticonceptivos orales combinados, píldoras que contienen solamente progesterona, anticonceptivos inyectables

combinados, parches de acetato de medroxyprogesterona, parches combinados y anillo vaginal. En cualquier caso, deben considerarse las interacciones medicamentosas posibles.

- Realizar consejería en evitar: sustancias ilícitas, consumo de alcohol y tabaquismo antes, durante y después del embarazo.
- Al iniciar el TARV a las mujeres en edad reproductiva, debe evaluarse el impacto de los ARVs sobre la salud materno-fetal como por ejemplo: hiperglicemia, anemia, toxicidad hepática.

Si la Mujer desea embarazarse debe realizarse:

- Asesoría y consejería a la pareja que desea procrear.
- Evaluar el status inmunológico, virológico y clínico de la mujer.
- Precisar la historia previa y actual de TARV.
- Discutir los riesgos y los beneficios del inicio o mantenimiento del TARV durante el embarazo y los factores de riesgo de la transmisión perinatal del VIH y desarrollar estrategias para disminuirlos.
- Lograr la supresión máxima de la CV antes del embarazo.
- Recomendar la realización de Elisa para VIH a la pareja.
- Omitir el uso de fármacos potencialmente teratogénicos.
- Explicar la importancia de la estricta adherencia al TARV.
- Incluir en lo posible AZT en el esquema de ARVs indicados.
- Evaluar la administración apropiada de la profilaxis para IO y dar asesoría sobre inmunizaciones.
- En parejas serodiscordantes, se recomienda iniciar tratamiento antirretroviral con máxima supresión viral en la pareja infectada. Si la mujer es seropositiva, la técnica de autoinoculación con el esperma de su pareja durante el periodo periovulatorio, puede ser recomendada. En el caso donde el hombre es el seropositivo existe la opción de inseminación artificial y técnicas de reproducción asistida, previo lavado espermático. Estas opciones no esta disponible en centros públicos de salud en Venezuela, por lo que se recomienda el desarrollo de políticas públicas dirigidas a la creación o fortalecimiento de estos servicios, que permitan a las parejas seropositivas el goce pleno de sus derechos sexuales y reproductivos, sin riesgos innecesarios a su condición de salud actual.

ESTUDIOS CLÍNICOS QUE HAN DEMOSTRADO UTILIDAD EN LA PREVENCIÓN DE LA TMI DEL VIH

La administración de ARVs durante el embarazo como profilaxis, ha producido cambios y disminución significativa de la transmisión perinatal del VIH a nivel mundial. La estimación de la tasa de transmisión perinatal en embarazadas que recibían profilaxis, ARV durante el embarazo variaba de menos del 13% en Europa a cifras cercanas al 60% en Africa.

ACTUACION ANTE LAS EMBARAZADAS

La evaluación clínica de la embarazada con VIH/SIDA requiere de atención integral con un enfoque multidisciplinario, controles mensuales y de organización detallada antes del nacimiento del infante.

DIAGNÓSTICO DE VIH EN EMBARAZADAS

Desde el 07/08/2000 el MPPS, a través de la resolución 292 en Gaceta Oficial, en la que se señala con carácter de obligatoriedad ofrecer la prueba de VIH a toda embarazada previa información, consejería y autorización, asegurando la orientación necesaria y preservando la confidencialidad de los datos de identificación, así como de los resultados.

El objetivo principal es el diagnóstico precoz de Infección por VIH/SIDA en la embarazada con la finalidad de ofrecer diferentes intervenciones terapéuticas como la administración de Profilaxis o TARV, cesárea programada y la eliminación de la lactancia materna que en combinación disminuyen a < 2% la TMI.

Durante el control prenatal de toda embarazada se debe solicitar una prueba de Elisa para VIH de rutina en el 1° trimestre o al primer contacto con el sistema de salud, y luego en el 3° trimestre, preferiblemente antes de las 36 semanas de gestación. Es obligatorio realizar la prueba confirmatoria por la posibilidad de falsos positivos para la prueba de Elisa para VIH durante el embarazo, sin embargo, no se debe esperar este resultado para dar inicio al tratamiento, especialmente si se encuentra en el último trimestre de gestación. La embarazada que resulte negativa en el primer trimestre debe repetirse la prueba en el tercer trimestre del embarazo.

Si la mujer acude en trabajo de parto y no se había realizado la prueba de Elisa para VIH durante su control prenatal debe realizarse una prueba de diagnóstico rápido, Esto permitirá ofrecerle tanto a la madre como al RN la Profilaxis ARV.

Se debe realizar la prueba en el periodo de postparto a las mujeres que aún desconozcan su status serológico. También a aquellos RN cuya condición de exposición a VIH sea desconocida porque sus madres biológicas no se realizaron la prueba durante su control prenatal y están en hogares de guarda, siempre que el representante legal lo autorice considerando los beneficios de la Profilaxis ARV neonatal los cuales se evidencian cuando se inicia antes de las primeras 12 horas después del nacimiento.

EVALUACIÓN DE LA EMBARAZADA

En la primera visita a su control prenatal se debe realizar una historia clínica haciendo énfasis en los siguientes aspectos:

1. Asesoría a la embarazada, a su pareja y al grupo familiar sobre la infección por VIH/SIDA, riesgos de la TMI, beneficios, riesgos e importancia de la Profilaxis ARV, principios de educación sexual y hacer un enfoque biopsicosocial de cada caso.
2. Realizar el reporte del caso al Programa Nacional del MPPS para que pueda registrarse y considerarse para tratamiento intraparto con AZT IV y VO para el RN, así como para el acceso a los sucedáneos de la leche materna para el RN y kit de bioseguridad para el momento de la cesárea.
3. Referir a las siguientes consultas: Alto Riesgo Obstétrico (ARO), Odontología y Psiquiatría.
4. Evaluar el último conteo de linfocitos T CD4 y valores de CV antes del embarazo; solicitar ambas pruebas al iniciar el control prenatal y luego cada 3 meses, considerando que se deben tener mínimo 2-3 resultados de cada uno durante la gestación. Es importante realizar la última determinación de CV a las 34 semanas para decidir la manera de culminación del embarazo.
5. La embarazada que requiere iniciar tratamiento según los criterios de inicio ya discutidos antes (ver tabla 4) y realización de la prueba de resistencia genotípica. Se iniciará con TARV tan rápido como sea posible incluso en el primer trimestre del embarazo; tomando en cuenta que es conocido el uso de drogas específicas en el embarazo y su riesgo de teratogenicidad **(El uso de Efavirenz debe ser evitado durante el primer trimestre)**.
6. Si la embarazada no cumple con los criterios de inicio de TARV (ver tabla 4) debe recibirlo como Profilaxis ARV para evitar la TMI; lo antes posible; preferiblemente a partir de las 14 semanas del

embarazo. El objetivo del TARV en las embarazadas es alcanzar la supresión completa del ARN VIH durante el 3° trimestre del embarazo y especialmente en el momento del parto.

7. Examen físico completo, con énfasis en la tensión arterial (TA) y la evaluación ginecológica, a partir de las 12 semanas (debe incluir citología de exo y endocervix, colposcopia y toma de biopsia de lesiones de los órganos genitales) para diagnóstico de IO y/o neoplasias e iniciar el tratamiento correspondiente.
8. Vigilar la posible presencia de toxicidad asociada al TARV.
9. Solicitar los estudios paraclínicos indicados en la Tabla 23.
10. Se debe planificar el último control con el Infectólogo a las 34 semanas para entrega de la Terapia Intraparto con AZT en ampolla para la embarazada y solución para el RN, así como el Kit de Bioseguridad. Estos deben solicitarse al PNSIDA/ITS entre las semanas 30 y 34 de gestación, además de los sucedáneos de la leche materna correspondiente para el primer mes con indicaciones y referencias precisas al Obstetra y al Neonatólogo.
11. Planificar la cesárea electiva para las 38 semanas.

Tabla 23. Exámenes paraclínicos del control prenatal de la embarazada con VIH/SIDA

| |
|---|
| Hematología Completa con plaquetas, VSG (Trimestral) |
| Química sanguínea: Glicemia, Urea, Creatinina, Transaminasas, Fosfatasa Alcalina, GGT, Proteínas Totales y Fraccionadas, Perfil Lipídico (Trimestral) |
| Examen de orina (vigilar proteinuria) con urocultivo en las semanas 14, 24 y 34 de gestación. Examen de heces. |
| Serología para Hepatitis B, Hepatitis C, CMV, VEB en el 1° y 3° trimestre. |
| Serología de Toxoplasmosis, Rubeola y Chagas en áreas endémicas (Edos. Trujillo, Lara, Portuguesa y Barinas. Recientes brotes de Chagas oral en Caracas y Edo. Vargas). |
| Curva de tolerancia glucosada entre las 24 y 28 semanas. |
| PPD |
| VDRL cualitativo y cuantitativo. |
| Contaje de Linfocitos T CD4 y CV para VIH (mínimo 2 – 3 durante el embarazo) |
| Test de Resistencia (Ver tabla 3) |
| Cultivo de secreción vaginal para identificación de Streptococcus del Grupo B en el 3° trimestre (34 semanas) |
| Acido láctico en Sangre, si se sospecha de toxicidad mitocondrial asociada a los ARVs |
| Ecosonograma obstétrico mensual hasta la semana 29, cada 3 semanas hasta la semana 36 y luego semanal hasta la fecha de la Cesárea. |
| Ecosonograma 3 o 4D + Doppler entre 28 y 32 semanas. |
| NOTA: La frecuencia de los exámenes se realizara según criterio clínico. |

RECOMENDACIONES DE TARV EN MUJERES EN EDAD FERTIL

1. Las mujeres deben cumplir los mismos criterios considerados para el inicio de TARV en adultos y adolescentes con VIH/SIDA, descritos en esta guía.
2. Si la mujer con VIH/SIDA se encuentra en su período de edad fértil y no está utilizando un método anticonceptivo seguro y requiere iniciar TARV, se deben considerar los ARV permitidos en el embarazo,.
3. En aquellas mujeres con esterilización quirúrgica demostrada o que estén utilizando un método anticonceptivo seguro; se podrá iniciar TARV con base en un ITRNN tipo EFV.
4. Se debe informar sobre los riesgos de la TMI y las medidas a tomar para la procreación a las mujeres con VIH/SIDA en edad reproductiva.
5. **El Efavirenz no debe ser administrado durante el 1° trimestre del embarazo.**
6. Una vez confirmado el embarazo y la mujer viene recibiendo Efavirenz y acude a la consulta después de la 12va semana debe mantenerse.
7. Si la mujer confirma el embarazo y viene recibiendo Efavirenz y acude a la consulta antes de la 8va semana, se debe cambiar a un IP/r de preferencia (LOP/r). Se aconseja suspender primero Efavirenz, continuar con los 2 ITRN (preferencia AZT/3TC) por un tiempo mínimo de 7 días y luego iniciar el IP/r o iniciarlo antes de la suspensión de Efavirenz
8. NO debe suspenderse el tratamiento antirretroviral en el primer trimestre en las mujeres que ya están en tratamiento previo y se embarazan.

ESQUEMAS ARVS Y EMBARAZO

El objetivo del uso de ARVs es lograr la máxima supresión del VIH y mantener de manera sostenida, los niveles de indetectabilidad de la CV durante el embarazo.

La mayoría de las drogas ARVs recomendadas en la embarazada, pertenecen a la categoría B y C de la FDA, con excepción del EFV que ha sido reclasificada como D, debido a su asociación con malformaciones del SNC en animales de experimentación y en algunas embarazadas que han recibido la droga durante el 1er trimestre del embarazo.

Al seleccionar un régimen de combinación ARV para una mujer embarazada, los médicos deben considerar la seguridad conocida, eficacia y datos farmacocinéticos sobre el uso durante el embarazo para cada medicamento. Ningún ARV puede considerarse seguro durante el embarazo, por ello, en lo posible, la profilaxis ARV debe ser iniciada después del primer trimestre, sugiriéndose actividades de Farmacovigilancia en todas las etapas del embarazo, extendiéndose la misma al feto, al RN y al niño hasta su adolescencia (ideal hasta los 18 años).

La prevención óptima de la TMI requiere el inicio oportuno de los ARVs, incluso antes de los resultados del TR de haberlo realizado. Si los resultados del TR demuestran alguna mutación de resistencia significativa que comprometa el esquema que cumple, deberá ser modificado.

El embarazo no debe impedir el uso de esquemas óptimos. Debido a las recomendaciones sobre los ARV a utilizar para el TARV de embarazadas con VIH, se han planteado recomendaciones específicas para el momento del inicio de la terapia y la elección de los ARVs para las embarazadas.

Estas consideraciones son las siguientes:

- Los posibles cambios en la farmacocinética y, por tanto, los requerimientos de dosis, que se

derivan de los cambios fisiológicos asociados con el embarazo.

- Los múltiples efectos adversos potenciales de los ARV, en mujeres embarazadas y la capacidad de la mujer a que se adhieran a un esquema, en particular durante el embarazo.
- Los efectos potenciales a corto y largo plazo de los ARVs en el feto y en el RN, los cuales son desconocidos para muchos fármacos.

Todas las embarazadas infectadas con el VIH, que requieran TARV, deberían recibir una combinación de al menos 3 ARVs, lo cual también reducirá el riesgo de TMI. Si no requieren TARV por sus condiciones clínicas, inmunológicas o virológicas, lo debe recibir como prevención de TMI con al menos 3 ARVs según las recomendaciones de esta guía.

La profilaxis ARV, es más efectiva cuando es dada por un tiempo más largo, por lo tanto, se debe iniciar tan pronto como sea posible, sin pasar del primer trimestre de gestación.

- Infección Aguda del VIH: todas las embarazadas con infección aguda o reciente por VIH deben comenzar tratamiento con régimen de 3 ARVs, tan pronto como sea posible para prevenir la transmisión perinatal.

Los médicos tratantes, deben mantener un alto nivel de sospecha de infección aguda por VIH en las embarazadas, o en período de lactancia, aun cuando no refieran tener conductas de alto riesgo, ya que es posible que sus parejas sexuales si las tengan (ver capítulo de Infección aguda y reciente).

Es valioso recordar que en las madres lactantes, en quienes se sospeche de seroconversión reciente, la lactancia debe ser interrumpida y no debe reanudarse si la infección se confirma.

SELECCIÓN DE LOS ARVS EN MUJERES EMBARAZADAS

Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos (ITRN)

- **Primera elección:** Zidovudina (AZT) y Lamivudina (3TC). El AZT ha sido ampliamente estudiado en embarazadas y en lactantes, y se ha demostrado su seguridad y su eficacia para reducir el riesgo de TMI. Por consiguiente durante el embarazo y siempre que sea posible, debería incluirse AZT en el TARV y asociarlo al 3TC.

Tenofovir ha pasado de ser un ITRN para uso en consideraciones especiales, a una alternativa de elección de ITRN, siendo actualmente el ITRN de elección, para las embarazadas que están coinfectadas con el virus de la Hepatitis B (VHB).

Todas las embarazadas coinfectadas con VIH/VHB, deben recibir un esquema de combinación de ARV incluyendo doble ITRN/ITRNucleótido, como dos fármacos activos frente al VIH y el VHB. El tenofovir (TDF) más lamivudina o emtricitabina son de elección, para ser iniciados antes del parto.

- **Alternativas:** Abacavir (ABC).

Consideraciones especiales

- **INCLUIR ZIDOVUDINA ENDOVENOSA EN LA CULMINACIÓN DEL EMBARAZO Y EN SUSPENSIÓN EN EL RECIÉN NACIDO (ACTG 076).** En cuanto al uso de Zidovudina endovenosa, solo se recomienda en aquellas embarazadas que tienen más de 50 copias de CV (No Indetectable), a las cuales hay que suspenderle la ZDV oral.

INHIBIDORES DE PROTEASA (IP/r)

Primera elección:

- **Lopinavir/Ritonavir:** 2 tabletas (de la nueva coformulación) cada 12 horas, aumentar la dosis a 3 tabletas cada 12 horas en el último trimestre del embarazo.
- Los estudios farmacocinéticos disponibles de LPV/r estaban basados en la formulación de cápsulas y recomendaban aumentar las dosis en el último trimestre de embarazo a 3 tabletas cada 12 horas. Ya se han realizado algunos estudios farmacocinéticos con tabletas los cuales han demostrado que hay variación en los niveles séricos del LPV/r en el último trimestre, por lo cual se mantiene la recomendación de aumentar la dosis a partir de las 24 semanas de embarazo.

Alternativas:

Atazanavir/ritonavir: 1 tableta diaria con 1 cápsula de ritonavir. Estudios presentados en 2011 demostraron la seguridad, eficacia y eficiencia del uso de ATMI en embarazadas, demostrando que la concentración mínima es comparable con los datos disponibles de ATMI en mujeres no embarazadas, y que no existen efectos adversos considerables al usar 300 mg/día

En general, los estudios sobre todo con ATV/r han evidenciado EAs como el aumento de la bilirrubina a expensas de la bilirrubina indirecta sin reportes de Kernicterus. Deben vigilarse los niveles de bilirrubina, especialmente en el último trimestre del embarazo.

Datos insuficientes para recomendar: Darunavir, salvo algunas excepciones de contraindicación absoluta o relativa del uso de los otros IP y previa consideración con el CONARESAR y PNSIDA.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA ANÁLOGOS NO NUCLEÓSIDOS (ITRNN)

La única opción a indicar en el primer trimestre del embarazo, es Nevirapina.

El ITRNN Preferente **en el embarazo, es Nevirapina**. No se debe indicar en mujeres con conteo de linfocitos T CD4 mayor de 250 células/mm³; por rash y riesgo de toxicidad hepática incrementado, sin embargo si el beneficio supera claramente el riesgo podría usarse haciendo un seguimiento con control clínico y de laboratorio estrecho en primeras 12 semanas de TARV, informando a la mujer sobre las situaciones donde debe buscar asistencia médica urgente como ictericia, rash, fiebre o dolor abdominal.

El ITRNN Alternativo en el embarazo, es Efavirenz a indicar a partir de las 12 - 14 semanas de gestación como terapia de inicio.

Si la embarazada tiene diagnóstico previo de VIH y tiene incluida NVP en el TARV, puede continuarse su uso independientemente del conteo de linfocitos T CD4. En dosis única se asocia con elevado porcentaje de resistencia tanto en la madre como en el RN, pudiendo comprometer la elección del tratamiento futuro de la paciente por lo que en Venezuela no se recomienda esta conducta.

Si la embarazada viene recibiendo drogas ARV y tiene incluido Efavirenz en el esquema, este debe mantenerse si acude a control después de la 12ava semana de gestación. Durante el embarazo cambios de drogas antirretrovirales pueden estar asociados con la pérdida de control viral y aumento del riesgo de transmisión perinatal.

No se recomienda la indicación de Efavirenz en mujeres con deseos de embarazarse y/o dudas acerca del uso apropiado de métodos de anticoncepción.

El EFV debe ser evitado en el primer trimestre del embarazo, dados los efectos teratogénicos observados en primates. Adicionalmente, existen evidencias de varios casos reportados con defectos del tubo neural, después de exposición gestacional temprana humana.

Estudios recientes realizados en África no han encontrado aumento del riesgo de anomalías congénitas (AC) en los hijos de las mujeres expuestas a Efavirenz durante el primer trimestre del embarazo en comparación con la exposición a otros fármacos ARVs. La prevalencia de AC relacionados con la exposición a Efavirenz durante el primer trimestre ha sido similar a los rangos reportados en la población general. Sin embargo, en algunos estudios el limitado tamaño de la muestra para la detección de resultados poco frecuentes, tales como defectos del tubo neural impide una conclusión definitiva.

Se necesitan más datos para estimar el verdadero riesgo de episodios teratogénicos en mujeres embarazadas que reciben Efavirenz, así como otros medicamentos ARVs en las primeras 12 semanas de gestación. Debido a que los datos no son concluyentes, no se recomienda el uso de Efavirenz en el primer trimestre del embarazo.

La ETR solo se considerará sino hay otras opciones disponibles, previa discusión en el CONARESAR.

INHIBIDORES DE LA ENTRADA Y DE INTEGRASA Y ANTAGONISTA CCR5

Enfuvirtide: No hay datos suficientes para recomendarlo. De requerirse, solo se indicará con recomendación del CONARESAR y se continuará en embarazadas que por resistencia no tengan otra opción, embarazadas en situaciones especiales como embarazadas con TB y conteo de linfocitos T CD4 altos por ejemplo, que lo tienen indicado en el esquema ARV y realizar vigilancia estricta.

Tabla N° 24. Esquemas ARVs recomendados en embarazadas para inicio en la 12-14 semana de Gestación

| ESQUEMAS ARVs RECOMENDADOS | |
|---|----------------------------------|
| Esquemas preferidos: esquemas basados en IP/r | |
| Tratamiento de primera línea | ZDV + 3TC + Lopinavir/ritonavir |
| PREFERENTE | ABC + 3TC + Lopinavir/ritonavir |
| | TDF + FTC + Lopinavir/ritonavir |
| ALTERNATIVO | ZDV + 3TC + Atazanavir/ritonavir |
| | ABC + 3TC + Atazanavir/ritonavir |
| Segunda línea: | |
| Esquema basado en ITRNN | ZDV + 3TC + NVP |
| PREFERENTE | |
| ALTERNATIVO | ZDV + 3TC + EFV |

Tabla 25. Esquemas ARVs recomendados en embarazadas con Coinfección VIH/Hepatitis B

| | |
|--------------------------|----------------------------------|
| Primera línea | |
| Esquemas basados en IP/r | |
| Preferido: | TDF + FTC + Lopinavir/ritonavir |
| Alternativo: | TDF + FTC + Atazanavir/ritonavir |
| Segunda línea: | |
| Esquema basado en ITRNN | |
| PREFERIDO | TDF + FTC + NVP |
| ALTERNATIVO | TDF+FTC+EFV |

OTRAS CONSIDERACIONES IMPORTANTES

- Si hay sospecha de resistencia a los ARVs: realizar TR para guiar el TARV. Si la embarazada se encuentra en fecha cercana a la culminación del embarazo, se sugiere realizar cambio de esquema, a la par de la toma de muestra para el TR (ver tabla 3).

ESCENARIOS CLINICOS: ALGORITMOS DE ACTUACIÓN

MUJER EMBARAZADA CON INFECCIÓN POR EL VIH CONOCIDA Y SIN TARV PREVIO

- Recomendaciones del TARV deben estar basadas en los mismos parámetros de la no embarazada.
- Iniciar profilaxis ARV de alta eficacia (TARV) después del primer trimestre si la PV se encuentra asintomática.
- Si la mujer se encuentra en categoría B, C y/o con conteo de linfocitos T CD4 menor de 200 células/mm³ debe indicarse el TARV inclusive en el primer trimestre de gestación.
- Realizar evaluación estándar clínica, virológica e inmunológica de acuerdo a las recomendaciones ya señaladas.
- Indicar profilaxis o tratamiento para las IO, en caso de tener indicación:
 1. Profilaxis primaria para Pneumocistis jiroveci si el conteo de linfocitos T CD4 es menor de 200 células/mm³, iniciar después del primer trimestre para evitar toxicidad del TMP/SMS en el feto.

2. Profilaxis de TB: en casos con PPD mayor o igual a 5 mm debe evaluarse en conjunto con Neumonología e iniciar Isoniacida profiláctica, con control regular de funcionalismo hepático (transaminasas y bilirrubina).
3. Resto de indicaciones de profilaxis (ver Consenso de Infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes adultos y niños infectados con VIH en Venezuela, PNSIDA/ITS, 2009).

- Si la paciente se presenta en trabajo de parto con membranas rotas, debe evaluarse las condiciones del cuello uterino, si la dilatación cervical es mínima se debe realizar cesárea, o puede iniciarse oxitocina para disminuir el tiempo del trabajo de parto .

MUJER EMBARAZADA CON INFECCIÓN POR EL VIH CONOCIDA Y CON TARV PREVIO

Continuar el tratamiento ARV independientemente del trimestre de embarazo, tomando en cuenta:

Si la PV cumple esquemas y/o combinaciones de ARVs recomendados, **continuarlo**

- Discutir riesgos y beneficios de los ARVs en la madre y el feto.
- Independientemente del régimen elegido en el prenatal: Indicar AZT VIV en la culminación del embarazo.

MUJER EMBARAZADA CON INFECCIÓN POR EL VIH, DIAGNOSTICADA EN EL TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO

- Determinación de CV y del conteo de linfocitos T CD4 basales y test de resistencia genotípica. Y sin esperar los resultados, iniciar luego de la toma de muestras TARV.
- Idealmente realizar control de CV al mes de iniciado el TARV.
- Independientemente del esquema seleccionado en el prenatal: Indicar AZT VIV en la culminación del embarazo.

MUJER EMBARAZADA CON INFECCIÓN POR EL VIH DIAGNOSTICADA EN LA CULMINACIÓN DEL EMBARAZO

- Recomendar la cesárea electiva.
- Usar la AZT VIV durante el intraparto hasta el pinzamiento del cordón (Iniciar ZDV tres horas antes de la cesarea).
- Si no se dispone de AZT VIV: Usar V/O AZT tabletas: 300 mgs cada 3 hrs hasta el pinzamiento del cordón.
- Asesoramiento en el postparto: para decidir el TARV más apropiado. La profilaxis ARV del RN se indicarán de acuerdo a las recomendaciones pediátricas de esta guía (deben incluirse por lo menos dos ARVs).

MONITOREO DE LA MUJER Y DEL FETO

- El monitoreo de las complicaciones por los ARVs durante el embarazo debe estar basado en los efectos conocidos de los medicamentos que está recibiendo la mujer, para ello se vigilaran las manifestaciones clínicas sugestivas de EAs y se realizaran exámenes de laboratorio para su detección.
- Durante el primer trimestre, se recomienda ultrasonido para verificar la edad gestacional y estimar el tiempo de la cesárea electiva; idealmente realizar ultrasonido morfológico a las 20 semanas y eco cardiograma fetal.
- Dada la escasez de datos sobre el efecto de la combinación de ARVs en el feto, se recomienda, ecografía para evaluar la anatomía fetal, en el segundo trimestre del embarazo, en mujeres que iniciaron tratamiento ARV combinado desde el primer trimestre, particularmente si el régimen incluyó EFV.
- Si existe indicación de amniocentesis, ésta debe hacerse solamente después del inicio del TARV y, si es posible, cuando la CV se encuentre indetectable.

EAs MAS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS A LOS ARVS EN LA EMBARAZADA

Durante el embarazo la toxicidad de los antirretrovirales deben ser considerados, junto con el impacto potencial de los ARVs sobre el resultado del embarazo, en el feto y el RN. La decisión sobre el esquema de ARV, no es fácil debido a que los datos disponibles sobre toxicidad en profilaxis de la transmisión vertical son limitados. De igual modo, no hay datos suficientes sobre las consecuencias a largo plazo para los niños expuestos a los ARV en útero.

ITRN:

- **Toxicidad mitocondrial:** los trastornos clínicos relacionados con la toxicidad mitocondrial sobre todo la acidosis láctica sintomática y la esteatosis hepática pueden tener una mayor preponderancia en la mujer. Estos trastornos tienen similitudes con síndromes raros, pero potencialmente mortales que se producen durante el tercer trimestre del embarazo: la esteatosis hepática aguda y el Síndrome de HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y disminución de plaquetas). Los datos sugieren que una alteración de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos en la madre o el feto durante el embarazo tardío, pueden desempeñar un papel en el desarrollo de ambas patologías y, posiblemente, contribuir a la mayor susceptibilidad a la toxicidad mitocondrial asociada a los ARV. La acidosis láctica: se manifiesta con: debilidad, distensión abdominal, alteración de pruebas hepáticas. Más frecuentemente asociada con la combinación DDI+D4T. Vigilancia: mantener un alto nivel de sospecha, especialmente durante el tercer trimestre y realizar la determinación de ácido láctico.

Anemia: es muy frecuente tanto en la madre como en el RN, asociado a toxicidad mitocondrial. Vigilancia: control regular de Hb, cambiar ZDV por otro ITRN si las cifras de Hb se encuentran por debajo de 10 grs/dl.

Manifestaciones GI: náusea, dolor abdominal entre otros.

ITRNN:

- **Reacciones de hipersensibilidad:** incluyendo toxicidad hepática y rash son más frecuentes en mujeres, aunque no está claro si aumenta durante el embarazo. La Toxicidad hepática: puede manifestarse asociada al exantema, se presenta con mayor frecuencia en mujeres con conteo de linfocitos T CD4 mayor de 250 células/mm³. Vigilancia: realizar control de transaminasas cada 15 días o por lo menos una vez al mes, durante los tres primeros meses de iniciada la NVP.
- **Malformaciones en el SNC:** demostrada en animales de experimentación y en algunas mujeres que desconocían que estaban embarazadas y han recibido este ARV en el primer trimestre.

Vigilancia: evitar el EFV en mujeres con potencialidad de embarazarse y que no utilicen métodos anticonceptivos. No indicar en el primer trimestre del embarazo y/o suspender su uso en aquellas mujeres que reciban este ARV y se embaracen durante el primer trimestre. Monitoreo fetal en las mujeres que han recibido EFV en el primer trimestre.

IP/r

- **Hiperglucemia:** de nueva aparición, DM, exacerbación de DM existente y cetoacidosis diabética, han sido reportados en PV que toman IPs. Hasta la fecha, sin embargo, la mayoría no han demostrado un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa con regímenes basados en IP durante el embarazo. En un estudio retrospectivo que incluyó a 41 mujeres en TARV combinado basados en IP, encontraron un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa, pero no de diabetes gestacional, entre las mujeres con la combinación de TARV en comparación con zidovudina sola, mientras que en otros dos estudios retrospectivos no se encontró un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa con IPs. En el estudio de cohorte PACTG 316 se encontró una asociación entre el inicio de los IPs antes del embarazo o durante el primer trimestre y la diabetes gestacional. Vigilancia: a las embarazadas con VIH que reciben TARV se les debe realizar control de la glucosa (basal y carga de 50 grs a la hora) en las semanas 24-28 de gestación. Algunos expertos recomiendan el test de glucosa antes, si el régimen incluye IPs iniciados antes del embarazo, especialmente en las mujeres de grupos minoritarios (raza /etnia). La misma recomendación para mujeres con factores de alto riesgo para intolerancia a la glucosa, como: obesidad materna, edad avanzada de la madre y antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2.
- **Prematuridad y bajo peso del RN:** los datos son confusos, encontrándose hallazgos diferentes en Europa (grupo de estudio Colaborativo Europeo) y lo que se ha demostrado en Estados Unidos. En estudios realizados en embarazadas venezolanas, parece ser poco frecuente. Vigilancia: control obstétrico regular con el fin de realizar detección precoz de esta complicación y ofrecer tratamiento apropiado.
- **Ictericia:** en caso de que cumpla esquemas alternativos con Atazanavir. Vigilancia: control de bilirrubina total y fraccionada, con especial cuidado al inicio del tratamiento y al final del embarazo por el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal.
- **Eclampsia.**

CONDUCTA EN LA CULMINACIÓN DEL EMBARAZO

(PARTO Vs CESÁREA)

El objetivo durante el trabajo de parto está dirigido a reducir el riesgo de TMI del VIH al mínimo, y disminuir las complicaciones maternas y neonatales. Las embarazadas que acuden en la culminación del embarazo sin tener realizado el ELISA para VIH, se recomienda pruebas de diagnóstico rápido, esto permitirá ofrecer el AZT VIV durante el parto/cesárea más profilaxis ARV para el niño expuesto.

En relación al tipo de parto se recomienda: cesárea electiva a las 38 semanas de gestación para embarazadas con CV>1,000 copias RNA/ml y en las que se desconoce la CV a las 34 sem. Mientras que en aquellas con CV<1,000 copias RNA/ml o indetectable (34 sem), la decisión en relación al modo de parto deberá ser individualizada.

Si es primigesta se recomienda culminar el embarazo por cesárea electivo, ya que el trabajo de parto prolongado se ha asociado con TMI del VIH. El riesgo de TMI aumenta el doble en embarazadas con ruptura de membranas mayor de 4 horas, este riesgo se incrementa directamente proporcional con el tiempo de duración de la ruptura.

Al tomar la decisión sobre el modo de parto, se debe considerar riesgo-beneficio asociado a la cesárea. En caso de parto vaginal la ruptura artificial de membranas debe ser lo mas tardía posible. La ruptura artificial de membranas, el uso de fórceps, espátulas y los procedimientos invasivos sólo serán considerados cuando estén obstétricamente indicados ya que aumentan el riesgo de TMI del VIH.

USO DE AZT o ZDV INTRAVENOSA

El régimen incluye el uso de AZT VIV durante todo el trabajo de parto/cesarea:

- **Dosis inicial:** de 2 mg/kg a pasar en 1 hora. Cuando sea previsto realizar cesárea, la infusión de AZT VIV debe comenzar 3 horas antes de la cirugía.
- Seguida de una infusión continúa de 1 mg/kg/hora hasta el pinzamiento del cordón umbilical.
- Las mujeres que reciben ARVs que incluyen la AZT, esta debe ser indicada en forma IV mientras las otras drogas se continúan por VO.
- No indicar AZT cuando hay antecedentes de reacción de hipersensibilidad.
- Indicar inclusive cuando hay antecedente de resistencia al AZT.
- En cuanto al uso de Zidovudina endovenosa en la culminación del embarazo: solo se recomienda en aquellas embarazadas que tienen más de 400 copias de CV(No indetectable). Suspender AZT oral cuando se esté administrando la ZDV endovenosa.

Tabla 26. AZT y diluciones a considerar

| ZIDOVUDINA ENDOVENOSA | | |
|---|---------------|----------------|
| Solucion de ZDV: diluir 1 amp de zidovudina (200mg/20cc) en 100 cc sol. dextrosa 5% (0,6 ml de sol. equivalen a 1mg de ZDV) | | |
| Dosis de ataque 2mg/kg | | Pasar en 1 h |
| Peso de la madre (KG) | ml de sol ZDV | Gotas X min |
| 40 | 8 | 36 |
| 50 | 10 | 37 |
| 60 | 12 | 37 |
| 70 | 14 | 38 |
| 80 | 16 | 39 |
| 90 | 18 | 39 |
| Dosis de mantenimiento: 1mg/kg | | Aplicar c/hora |
| j Peso de la madre (kg) | ml de sol ZDV | Gotas X min |
| 40 | 4 | 35 |
| 50 | 5 | 35 |
| 60 | 6 | 35 |
| 70 | 7 | 36 |
| 80 | 8 | 36 |
| 90 | 9 | 36 |

RECOMENDACIONES DURANTE EL PUERPERIO

- Realizar controles de CV, conteo de linfocitos T CD4 y de evaluaciones clínicas, poniendo especial atención en las mujeres con diagnóstico reciente e informar sobre su condición del VIH, medidas de control y cuidado al niño, así como efectos adversos/toxicidad potencial de los ARVs.
- Brindar consejería/asesoría en el puerperio acerca de la importancia de la adherencia al TARV, teniendo en cuenta que pudiera disminuir por la atención que la madre le dedica al RN o por la depresión postparto.
- **Se debe mantener TARV con controles como una mujer VIH no embarazada.**

Tratamiento ARV Post culminación del embarazo

- Mantener tratamiento ARV adulto

MUJER FÉRTIL: INTERACCIONES ARVS Y ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los anticonceptivos hormonales, que incluyen, anticonceptivos orales (ACOs), inyectables, parches, anillos o implantes, son métodos altamente eficaces para prevenir embarazos no deseados. Estos métodos hormonales de anticoncepción difieren principalmente sobre sus componentes de progesterona.

Las mujeres con VIH, en general, no difieren de las seronegativas en cuanto a su capacidad y deseo de concebir, por lo que deben ser orientadas adecuadamente. Hay dos importantes factores específicos del VIH que deben ser considerados cuando se decide iniciar los anticonceptivos hormonales: en primer lugar la necesidad de prevenir la transmisión del VIH y en segundo lugar el riesgo de interacciones farmacológicas entre estos anticonceptivos y los agentes ARV.

A raíz de los nuevos resultados de los estudios epidemiológicos publicados recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) convocó una reunión de consulta técnica sobre la anticoncepción hormonal, y la adquisición, progresión y transmisión de la infección por el VIH.

Por consenso, se considera que el uso de anticonceptivos hormonales debe seguir libre de restricciones si en los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, se aclaran específicamente las dificultades que el grupo encontró con respecto a los datos, la necesidad de un mensaje de mayor alcance sobre el uso de condones, ya sean masculinos o femeninos, y otras medidas de prevención del VIH, y la necesidad de que las parejas tengan acceso a una variedad de métodos anticonceptivos lo más diversa posible. Además, se recomendó claramente la necesidad de continuar investigando sobre este tema y la iniciativa de revisar estrictamente la evidencia emergente.

Tabla 27. ARV y los diferentes Anticonceptivos hormonales

| ANTIRRETROVIRALES | EFEECTO EN LOS NIVELES DE DROGAS | DOSIS RECOMENDADA/ COMENTARIOS |
|---|--|---|
| Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITRNN) | | |
| Efavirenz (EFV) | Etinilestradiol oral / norgestimato: No tiene efecto sobre las concentraciones de etinilestradiol. Disminuye metabolitos activos de norgestimato* (levonorgestrel AUC ↓ 83%; norelgestromina AUC ↓ 64%) | Debe usarse un método de barrera además de los anticonceptivos hormonales. El EFV no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones de etinilestradiol, pero los niveles de progestágenos (norelgestromina y levonorgestrel) se redujeron notablemente. Las concentraciones plasmáticas de EFV no se modificaron. |
| | Implante: etonogestrel | Recomendar método de barrera además de los anticonceptivos hormonales. La interacción entre etonogestrel y EFV no se ha estudiado. Puede esperarse disminución en los niveles de (Se han reportado de falla del método anticonceptivo con etonogestrel en pacientes tratados con EFV |
| | Levonorgestrel AUC ↓ 58% | La eficacia de los anticonceptivos de emergencia postcoital puede verse disminuida |
| Etravirina (ETR) | El etinilestradiol AUC ↓ 22% Noretindrona: no tiene efecto significativo | No es necesario ajustar la dosis. |
| Nevirapine (NVP) | El etinilestradiol AUC ↓ 20% Noretindrona AUC ↓ 19% | Recomendar uso de métodos alternativos o adicionales. |
| | DMPA: ningún cambio significativo | No es necesario ajustar la dosis |
| Inhibidores de la Proteasa (IP) potenciado con Ritonavir (RTV) | | |
| Atazanavir/ritonavir (ATZ/r) | Etinilestradiol ↓ Norgestimate ↓ | Los ACOs deben contener al menos 35 mcg de etinilestradiol. Los que contienen progestágenos como noretindrona o norgestimato no han sido estudiados. |
| Darunavir/ritonavir (DRV/r) | El etinilestradiol AUC ↓ Noretindrona AUC ↓ 14% | No Indicar Anticonceptivos Hormonales |
| Lopinavir/ritonavir (LPV/r) | El etinilestradiol AUC ↑ Noretindrona AUC ↑ 17% | No Indicar Anticonceptivos Hormonales |
| Raltegravir | No tiene efecto significativo | No es necesario ajustar la dosis |
| CCR5 Antagonista | | |
| Maraviroc (MVC) | No tiene efecto significativo sobre etinilestradiol o levonorgestrel | Seguro de usar en combinación. |

IMPORTANCIA DE LA CONSULTA DE ALTO RIESGO OBSTÉTRICO

Durante el embarazo, la prueba de ELISA para el VIH es fundamental para identificar las embarazadas infectadas. El acceso universal a las pruebas diagnósticas de VIH debe ser garantizado; el mismo tiene como finalidad detectar la infección por el VIH y poder realizar TARV para reducir la CV materna a niveles indetectables, y reducir el riesgo de transmisión vertical. Realizado el diagnóstico, la paciente debe ser referida al III nivel de atención, en una Institución que cuenten con Programas de atención de embarazadas infectadas con VIH.

Idealmente la embarazada infectada con el VIH debe ser evaluada en la consulta de alto riesgo obstétrico, integrada o en comunicación permanente con el servicio de Infectología y/o medicina interna y el servicio de pediatría quién atenderá a los niños de madres seropositivas.

La consulta de alto riesgo garantiza un control más frecuente de las embarazadas con enfermedad de base o comorbilidades, atención por expertos y brinda una oportunidad de aprendizaje a los residentes en formación.

El control prenatal permite detectar enfermedades prevenibles en el recién nacido como sífilis, VIH y toxoplasmosis. Permite además detectar otras infecciones de transmisión sexual que están asociadas con mayor riesgo de adquisición del VIH y de transmisión vertical del VIH. Adicionalmente permite detectar otras enfermedades no infecciosas como la hipertensión arterial y la diabetes gestacional entre otras, que pueden poner en riesgo la vida de la madre, el feto y el recién nacido. Las embarazadas infectadas con el VIH tienen más posibilidad de incluirse en una consulta de seguimiento para el control de su enfermedad.

INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (ITS) A CONSIDERAR EN LAS EMBARAZADAS O MUJERES CON DESEOS DE EMBARAZARSE

Las infecciones de transmisiones sexuales (ulcerativas y no ulcerativas) se han asociado a riesgo incrementado de TMI, por ello la detección y tratamiento precoz de las mismas en las mujeres que desean embarazarse y en las embarazadas es fundamental para evitar la transmisión del VIH de la madre al niño.

Deben considerarse:

1. Sífilis: es una enfermedad sistémica causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*. Puede ser adquirida por contacto sexual, de la madre al niño (sífilis congénita), por transfusión y por inoculación directa accidental en exposición a sangre y/o fluidos corporales (sífilis ocupacional). Los estudios han determinado que la sífilis en embarazadas con VIH incrementa el riesgo de TMI del VIH.

Debe solicitarse serología (VDRL) en el primer trimestre, si es negativa, repetir en el tercero, en las de alto riesgo realizar prueba rápida en la culminación del embarazo si es disponible. Si el VDRL es mayor de 8 diluciones y no se tiene acceso a FTA, indicar tratamiento con Penicilina Benzatínica 2.400.000 Uds, una dosis semanal por tres semanas. Si la mujer tiene SIDA, realizar punción lumbar. En Neurosífilis indicar Penicilina Cristalina: 18-24 millones de Uds VEV por día por 21 días.

- Si hay antecedente de sífilis y la embarazada no ha recibido tratamiento, indicar tratamiento específico independientemente de diluciones cuantitativas del VDRL.
 - En embarazadas alérgicas a la penicilina, debe realizarse desensibilización. Ningún régimen ha demostrado ser superior a la penicilina.
2. Hepatitis viral: La gran mayoría de las embarazadas coinfectadas con el virus de la hepatitis B y/o C se encuentran asintomáticas. Serología para Hepatitis B y C, debe ser realizada a todas las mujeres infectadas con VIH en la primera visita pre natal. si la Serología de Hepatitis B es negativa: vacunar de acuerdo a recomendación usual (tres dosis: 0 meses, 3 meses y 6 meses, vacunar en embarazadas y en no embarazadas). En embarazada con Serología para Hepatitis B positiva: indicar vacunación al recién nacido, si el antígeno de superficie ((HBsAg) es positivo: indicar gammaglobulina humana hiperinmune en las primeras 72 horas del nacimiento.

En coinfección de VIH y Hepatitis B, el Tenofovir debe ser incluido en el régimen antirretroviral tanto en las embarazadas como en las no embarazadas.

La embarazada coinfectada con VIH y Hepatitis C, se recomienda confirmación por PCR para descartar los falsos positivos.

Las drogas disponibles para el tratamiento de Hepatitis C están contraindicadas durante el embarazo, por los efectos teratogénicos, por lo tanto, una vez que la embarazada culmine su embarazo debe ser referida a consulta especializada.

3. VPH: El Virus del papiloma humano (VPH), es la infección más común de transmisión sexual, ha sido reconocida como una de las causas de las verrugas anogenitales (VPH tipo 6 y 11), en cáncer cervical (VPH tipo 16, 18 y otros) . En los niños, (VPH tipos 6 y 11) causando papilomas laríngeos, papilomas conjuntivales y verrugas genitales.

La transmisión vertical ocurre probablemente durante el paso del feto a través del canal del parto, vía ascendente sobre todo después de la rotura prematura de las membranas, se ha reportado infección transplacentaria.

El VPH en las mujeres infectadas con VIH se asocia con persistencia de la infección, recurrencia y fallas al tratamiento. La terapia ARV

En lo posible realizar tipificación, referir a consulta especializada. La presencia de verrugas genitales no es indicación de cesárea.

4. Gonorrea: La *Neisseria gonorrhoeae* junto con la *Chlamydia trachomatis*, es la causa más frecuente de Enfermedad Inflamatoria Pélvica (EIP) en la mujer, reportes tempranos de EIP en las mujeres infectadas con el VIH sugieren que la enfermedad puede ser atípica, con riesgo incrementado de complicaciones quirúrgicas y de mortalidad, otros estudios han mostrado pocas diferencias con la población general. La respuesta al tratamiento es similar al de su contraparte negativa al VIH.
5. Herpes genital: El herpes simplex tipo 2 causa con mayor frecuencia enfermedad genital, la presencia de úlceras por herpes simple en las mujeres infectadas con VIH se ha asociado con mayor carga viral local de VIH, progresión de la enfermedad, presentación atípica y mayor riesgo de transmisión vertical de VIH. En embarazadas con lesiones herpéticas activas se recomienda la culminación del embarazo por vía alta (cesárea). El diagnóstico del herpes simple se realiza generalmente por clínica, métodos diagnósticos recomendados: Test de Tzanck (presencia de células gigantes multinucleadas) PCR, cultivo, biopsia. El tratamiento de elección es el Aciclovir por vía oral o endovenosa de acuerdo a la severidad y extensión de la lesión.
6. Tricomoniasis vaginal: La tricomoniasis es causada por el parásito: *Trichomonas vaginalis*, es una causa frecuente de leucorrea en la mujer, se ha asociado con resultados adversos del embarazo, en particular rotura prematura de membranas, parto prematuro y bajo peso al nacer. Las embarazadas sintomáticas deben ser tratadas para aliviar los síntomas. Diagnóstico: examen en fresco al microscopio: se observa la movilidad del parásito. Se sugiere tratamiento con vía oral con metronidazol en una sola dosis de 2 grs.
7. Vaginosis bacteriana (VB): la misma es causada por un desequilibrio en la ecología de la flora vaginal normal, se caracteriza por una disminución de los lactobacilos, y la proliferación de bacterias anaerobias, principalmente de *Gardnerella vaginalis*, durante el embarazo se asocia con resultados adversos, incluyendo rotura prematura de membranas, parto prematuro, y endometritis postparto. La VB se ha asociado con mayor riesgo de transmisión vertical de VIH. El diagnóstico puede realizarse por clínica (leucorrea con olor a pescado), test de aminas con KOH al 10%, citología (células en cluster), y cultivo de secreción vaginal. Tratamiento: en embarazadas: clindamicina por vía oral, curso de 7 días. En no embarazadas se puede indicar Metronidazol.

8. Cándidiasis vaginal: causada principalmente por *Candida albicans*, síntomas usuales son leucorrea blanquecina y prurito. Diagnóstico: examen en fresco, cultivo. Tratamiento en la embarazada: óvulos de clotrimazol por tres días. En la no embarazada se puede indicar ovulos de clotrimazol y azoles por vía oral. En las no embarazadas infectadas con VIH con clínica de candidiasis recurrente y linfocitos T CD4 menor de 200 células/mm³, está indicada profilaxis con azoles una vez por semana.
9. Chancro Blando: causada por la bacteria *Haemophilus ducreyi*, se caracteriza por ulceración ano-genital y linfadenitis con progresión a la formación de bubones (ganglios fistulizados). El diagnóstico se realiza por cultivo, PCR si está disponible. Los antibióticos azitromicina, ciprofloxacina, eritromicina y ceftriaxone, son efectivos. En embarazadas no usar quinolonas por toxicidad de estos medicamentos sobre el cartílago del feto.
10. Granuloma inguinal: causada por *Klebsiella granulomatis*, anteriormente conocido como *Donovania granulomatis*, y *Calymmatobacterium granulomatis*. La infección produce úlceras en el sitio primario de la inoculación, que suele ser genital, pero puede ser oral, anal, o extragenital. Esta Infección es poco frecuente y se asocia a entornos muy limitados. El diagnóstico se realiza por biopsia. Se han usado diferentes antibióticos como ampicilina, ceftriaxone, trimetropin sulfametoxazol, reportándose fallas con todos los antibióticos utilizados en esta patología.

Profilaxis ARV

En todo RN expuesto al VIH en el período perinatal, se debe iniciar esquema de profilaxis al menos con AZT en las primeras 6 a 12 horas de vida (Dentro de las primeras 48 horas de vida), durante 6 semanas, con el fin de disminuir la TMI del VIH perinatal. De existir problemas de tolerancia o adherencia se podría indicar solo por 4 semanas.

La profilaxis postexposición durante el periodo neonatal en escenarios de bajo riesgo de TMI (madre quien recibió TARV durante embarazo y se encontraba indetectable al momento del nacimiento) es fundamentalmente monoterapia con AZT, mientras que cuando la madre no recibió TARV o lo recibió de manera incompleta encontrándose con CV más de 50 copias RNA/ml al momento del nacimiento, con alto riesgo de TMI, el RN debe recibir TARV combinado.

En Alto riesgo de TMI y circunstancias especiales como diagnóstico tardío del VIH, prematuridad, bolsas rotas mayor de 4 horas, infección del tracto genital, los RN deben recibir una combinación de ARV iniciado prontamente después del nacimiento (6 a 12 horas). Un estudio aleatorio y controlado demostró que un régimen de 2 ARV Zidovudina por 6 semanas combinado con Nevirapina en la primera semana de vida en tres dosis (al nacer, a las 48 horas y 96 horas después de la segunda dosis) es tan efectivo y menos tóxico que una combinación de 3 ARV.

Tabla 28. Regímenes de ARV recomendados según el riesgo de TMI

| ESCENARIOS | TRATAMIENTO EN EL RN | DURACIÓN |
|---|---|--|
| Bajo riesgo de TMI: Madre recibió TARV en gestación con control de la carga viral próxima al parto (< 50 copias/ml) | Monoterapia con AZT: 4 mg/kg/dosis VO C/12 hrs iniciado entre las primeras 6 a 12 horas de vida | 6 SEMANAS |
| Alto riesgo de TMI: 1. Madre quien no recibió TARV durante embarazo o lo recibió de manera incompleta 2. Embarazada quien recibió TARV con carga viral > 50 copias/ml en el momento del nacimiento 3. Madre con carga viral desconocida. | Tratamiento combinado: AZT+NVP * AZT**: 4 mg/kg/VO C/12 hrs NVP: Peso 1,5-2 kg:8 mg por dosis VO Peso >2 kg:12 mg por dosis VO | AZT: 6 Sem NVP: 3 dosis en la primera semana de vida 1ª dosis dentro de las 48 horas de vida 2ª dosis 48 hrs después de la 1ª 3ª dosis 96 hrs después de la 2ª |

*Estas recomendaciones son basadas en régimen de los estudios NICHHD-HPTN

040/PACTG1043 **Ajustar dosis de AZT en RN pretérmino.

***En caso de dificultades para la adherencia o toxicidad del régimen profiláctico puede ser considerado indicar 4 semanas con AZT

En caso de madre con virus resistente a ARV se sugiere consultar al CONARESAR.

Tabla 29. Dosis de AZT usada para la profilaxis en el RN

| DROGA | DOSIS | DURACIÓN*** |
|--|--|-------------|
| AZT (RN a término) (RN ≥ 35 sem de gestación) | 4mg/kg/dosis VO C/12horas, Si no tolera VO (1,5mg/kg/dosis VIV) C/6h Iniciar entre las 6 y 12 hrs de vida | 6 semanas |
| AZT (RN <35 sem pero ≥30 sem) | 2 mg/kg/dosis VO c/12 horas (1,5 mg/kg/dosis IV), a las 2 semanas de vida administrar cada 8 horas | 6 semanas |
| AZT(RN < 30 sem) | 2 mg/kg/dosis VO c/12 horas (1,5 mg/kg/dosis VIV), a las 4 semanas de vida administrar cada 8 horas | 6 semanas |

***En caso de dificultades para la adherencia o toxicidad del régimen profiláctico puede ser considerado indicar 4 semanas con AZT

Manejo y seguimiento

- Examen físico detallado, descartar coinfecciones maternas que pueden transmitirse al niño como CMV, HVS, Hep B y C, Sífilis, Toxoplasmosis, realizar evaluaciones clínicas al menos cada 3 meses o según condiciones clínicas.
- No indicar lactancia materna, reemplazar por fórmulas lácteas infantiles.
- Vigilar los EAs que pueden presentarse con los ARVs, mediante clínica y laboratorio como, hematología completa al inicio y al menos a la 4ta semana de la profilaxis y/o al momento de realizar la PCR-VIH. En algunos reportes de cohorte francesa se observaron síntomas clínicos de disfunción mitocondrial en el 0,26% de los RN expuestos no infectados que habían recibido ARVs durante el embarazo, asociado a síntomas neurológicos e hiperlactatemia significativa y con una mortalidad del 0,07%. Se han publicado reportes de anomalías hematológicas persistentes, aunque asintomáticas.

- El tiempo para realizar el control hematológico va a depender del valor basal, edad gestacional al nacer, condición clínica, dosis de AZT, medicación concomitante y terapia materna anteparto.
- Algunos expertos recomiendan un monitoreo más intensivo de hematología, química sanguínea y pruebas de funcionalismo hepático al nacer y al momento de realizar la PCR en niños expuestos a combinación de ARV en útero y durante el período neonatal,
- Monitorear niveles de Bilirrubina en RN expuestos antenatal al Atazanavir.
- Realizar determinación de Lactato sérico en niños que desarrollen síntomas clínicos severos de etiología desconocida particularmente neurológicos.
- Brindar orientación psicológica a la madre.
- Indicar exámenes virológicos diagnósticos de infección VIH (PCR DNA o PCR RNA) en < de 18 meses de edad dentro de los primeros 14 a 21 días de edad, a los 1-2 meses y a los 4 a 6 meses de edad.
- Se recomienda la realización de conteo de linfocitos T CD4 (valor porcentual).
- Iniciar profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* (PCP) a las 6 semanas de edad (después de completar el régimen profiláctico de ARV) con TMP/SMX a 150 mg/m² S C/día 3 veces a la semana hasta excluir diagnóstico.
- Aplicar esquema de vacunas según la edad. Evitar la administración de vacunas a virus vivos hasta conocer estado inmunológico y status de infección VIH.
- Si de manera definitiva se excluye el diagnóstico de infección VIH, realizar evaluaciones anuales a fin de detectar, particularmente, alteraciones del SNC y cardíacas (disfunción mitocondrial) en niños que estuvieron expuestos a ARV in útero o en el período neonatal.

NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR VIH

El VIH y el SIDA en niños, tiene características importantes que lo distingue de las presentadas en los adultos, como son:

- La TMI y los efectos del virus sobre un sistema inmunológico inmaduro y virgen, que indudablemente influencia la expresión de la enfermedad.
- Las dificultades en la confirmación del diagnóstico de la infección por VIH en lactantes y la rápida progresión de la enfermedad, limitan las oportunidades para una intervención terapéutica temprana.
- El VIH tiene efectos adversos importantes en el desarrollo del SNC, en el crecimiento normal y en la ganancia de peso.
- La exposición al AZT in útero, intraparto y/o en la etapa neonatal en niños infectados perinatalmente.
- Consideraciones especiales en relación a la adherencia a los ARVs de niños y adolescentes

El diagnóstico definitivo de la infección por el VIH en niños de cualquier edad requiere pruebas diagnósticas que confirmen la presencia del VIH. Debido a que los anticuerpos maternos contra el VIH que se transfieren pasivamente durante el embarazo pueden persistir hasta los 18 meses en los hijos de mujeres infectadas por el VIH resulta difícil interpretar los resultados positivos de las pruebas basadas en la detección de los anticuerpos frente al VIH en niños menores de esta edad.

Por lo tanto, se precisan pruebas que detecten el virus o sus componentes para diagnosticar en forma definitiva la infección por el VIH en niños menores de 18 meses. Las pruebas virológicas que pueden utilizarse en estos niños son: pruebas para detectar el ADN o ARN del VIH O incluso pruebas para detectar el antígeno p24.

Se recomienda la realización del primer estudio virológico a las primeras 4 semanas de vida y repetirlo al menos una vez más entre los 3-6 meses para confirmar dicho resultado. Cuando el acceso a las pruebas virológicas sea limitado la OMS sugiere que se realice la primera prueba virológica a partir de las 6 semanas de vida. No debe ser usada sangre del cordón umbilical para la realización de las pruebas.

- Una prueba virológica positiva (ej. PCR DNA ó PCR RNA) indica posible infección por VIH. Este resultado debe ser confirmado con una nueva muestra, aunque se reconoce que repetir el estudio virológico puede no ser asequible. En el RN (28 días de nacido) el PCR DNA VIH tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 99%. La PCR RNA VIH tiene una sensibilidad entre 90-100% para los 2-3 meses de vida. Una opción pudiera ser utilizar las pruebas de CV para el diagnóstico virológico antes que implementar métodos virológicos específicos para niños, si se usa esta técnica cuantitativa se debe considerar que los resultados positivos con un bajo nivel de CV (<10.000 copias/ml) pueden representar falsos positivos por lo que debe repetirse la prueba.
- Se consideran negativos, todo niño que no esté recibiendo lactancia materna, con dos o más pruebas virológicas negativas, de las cuales dos deben ser realizadas en mayores de un mes de edad y una de éstas repetida entre los 4 y 6 meses de edad. Se recomienda la confirmación final de exclusión con la realización de un ELISA (IgG VIH) a los 12 a 18 meses a fin de documentar la serorreversión.
- En mayores de 6 meses, se consideran negativos, aquellos niños que no estén recibiendo lactancia materna y que tengan dos ELISA (IgG VIH) negativos, con intervalo de al menos un mes entre cada prueba y sin evidencia clínica ni inmunológica de infección por VIH. Y en mayores de 18 meses, se excluyen definitivamente de ser positivos, aquellos niños que tengan un ELISA (IgG VIH) negativo, en ausencia de hipogammaglobulinemia (ver Tabla 20).
- Alguna prueba como el cultivo viral y el Ag disociado p24, pueden ser de utilidad diagnóstica, pero tienen sus limitaciones.
- Como se sabe se recomienda NO amamantar al niño, pero en caso de que el niño haya sido amamantado, debe tenerse en cuenta que el riesgo de contraer la infección por el VIH se mantiene durante todo el período de lactancia. En consecuencia, una prueba virológica negativa en un niño amamantado no descarta la infección por el VIH. Por lo tanto y en base a lo recomendado por la OMS, las pruebas virológicas para detectar la infección por el VIH deben ser realizadas luego de 6 semanas de suspender por completo la lactancia materna.

Tabla 30. Valores normales de inmunoglobulinas

| Edad | IgG (mg/dl) | IgM (mg/dl) | IgA (mg/dl) |
|-------------|----------------|-------------|-------------|
| 6 meses | 407 (215-704) | 62 (35-102) | 25 (8.1-68) |
| 10-12 meses | 594 (294-1069) | 82 (41-149) | 40 (16-84) |
| 2 años | 685 (424-1051) | 95 (48-168) | 47 (14-123) |

MONITOREO DE LA INFECCIÓN POR VIH PEDIÁTRICO

Todo niño con diagnóstico de infección por VIH, debe ser sometido a una evaluación clínica y de laboratorio para establecer el estadio clínico e inmunológico (según la clasificación del CDC) e identificar condiciones médicas concomitantes.

La OMS establece una clasificación del VIH en niños, según la cual la clasificación de las enfermedades que afectan a los niños serían: Sino presentan enfermedades asociadas son Asintomáticos (estadio clínico A), Enfermedades asociadas Leve (estadio clínico 2), Enfermedad Avanzada (estadio clínico 3) y estado grave (estadio clínico 4).

Los niños quienes inician TARV, deben ser evaluados al menos dos semanas posteriores al inicio del tratamiento para evaluar adherencia y toxicidad; luego cada 3-4 meses.

Dentro de los exámenes de laboratorio recomendados antes y durante el TARV:

- Contaje de linfocitos T CD4 y CV.
- Hematología Completa.
- Química sanguínea (transaminasas, amilasas, creatinina, glicemia, electrolitos), perfil lipídico, examen de orina y parasitológico.
- Serología de Hepatitis B y C, CMV, EBV y toxoplasmosis.
- PPD.

Los niños infectados en quienes se difiera el TARV deben ser sometidos a evaluaciones clínicas, inmunológicas y virológicas más frecuentes.

Tabla 31. Clasificación de Categoría Clínicas (CDC) en niños con VIH

| Categoría N: No sintomático (Categoría 1 de OMS o Asintomática) |
|---|
| Niños sin signos ni síntomas relacionados con infección por VIH ó que tengan sólo una condición de la Categoría A. |
| Categoría A: Levemente sintomático (categoría 2 de OMS o Leve) |
| Niños con 2 ó más de las siguientes condiciones, pero ninguna de las categorías B y C <ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatía (≥ 0.5 cm en más de dos sitios; bilateral = un sitio). • Hepatomegalia. • Esplenomegalia. • Dermatitis. • Parotiditis. • Infección respiratoria alta recurrente ó persistente, sinusitis u otitis media. |
| Categoría B: Moderadamente Sintomático (Categoría 3 de OMS o Avanzada) |
| Niños con condición sintomática atribuidas a la infección por VIH, diferente a la categoría A ó C. <ul style="list-style-type: none"> • Anemia <8 mg/dl, neutropenia < 1000 cél/mm³ ó trombocitopenia <100.000 cél/mm³, de ≥ 30 días. • Meningitis bacteriana, neumonía ó sepsis (un episodio). • Candidiasis orofaríngea persistente por más de 2 meses en niños > 6 meses. • Cardiomiopatía. • Infección por CMV antes del mes de edad. • Diarrea recurrente ó crónica. • Hepatitis. • Infección por virus Herpes (HSV): estomatitis recurrente (más de dos episodios dentro de un año). • Bronquitis por HSV ó esofagitis en menores de un mes de vida. • Herpes Zoster en al menos dos episodios ó en más de un dermatoma. • Leiomiomasarcoma. • Neumonía intersticial linfoidea ó hiperplasia linfoidea pulmonar compleja. • Neuropatía. • Nocardiosis. • Fiebre mayor de un mes de duración. • Infección por toxoplasmosis antes del mes de edad. • Varicela diseminada. |
| Categoría C: Severamente Sintomático (Categoría 4 de OMS o Grave) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones bacterianas severas múltiples ó recurrentes: septicemia, neumonía, meningitis, artritis, osteomielitis, abscesos profundos (excluyendo otitis media, abscesos superficiales, infección relacionada a catéter). • Candidiasis esofágica ó pulmonar. • Coccidioidomicosis diseminada. • Criptococosis extrapulmonar. • Criptosporidiasis ó isosporidiasis con diarrea persistente mayor de un mes. • Enfermedad por CMV después del mes de edad en sitios diferentes a hígado, bazo y ganglios linfáticos. • Encefalopatía. • Infección por HSV causando úlceras mucocutáneas de más de un mes de duración, ó bronquitis, neumonitis. • Sarcoma de Kaposi. • Linfoma cerebral primario, de células pequeñas (Burkitt) ó linfoma inmunoblástico. • Mycobacterium tuberculosis diseminado ó extrapulmonar. • Infección diseminada por <i>Mycobacterium</i> no tuberculosos ó no identificados en otros sitios diferentes a pulmón, piel, cuello uterino y ganglios linfáticos pulmonares. • Infección diseminada por <i>Mycobacterium Avium Complex</i> ó <i>Mycobacterium kansaii</i> en otros sitios diferentes a pulmón, piel, cuello uterino y ganglios linfáticos pulmonares. • Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>. • Leucoencefalopatía multifocal progresiva. • Sepsis recurrente por <i>Salmonella (no typhi)</i>. • Toxoplasmosis cerebral en mayores de un mes. • Síndrome de desgaste. |

El conteo de linfocitos T CD4 en niños varía según la edad, por lo tanto la cuantificación porcentual, es el mejor marcador para identificar la progresión de la enfermedad y éste debe ser medido por lo menos dos veces al año.

En niños mayores de 5 años se pueden considerar los valores absolutos. Se debe tomar en cuenta las enfermedades intercurrentes y la aplicación de vacunas en el momento de la medición, ya que puede haber una disminución transitoria en el número y porcentaje de CD4 por estas razones.

Tabla 32. Categorías inmunológicas correlacionadas con la edad, el conteo y porcentaje de linfocitos T CD4

| CATEGORÍA | < 12 meses | | 1 - 5 años | | 6 - 12 años | |
|-----------------------|-------------|----------|------------|----------|-------------|----------|
| | No./uL | (%) | No./uL | (%) | No./uL | (%) |
| 1. No supresión | > 1.500 | > 25% | > 1.000 | > 25% | > 500 | > 25% |
| 2. Supresión Moderada | 750 - 1.499 | 15 - 24% | 500 - 999 | 15 - 24% | 200 - 499 | 15 - 24% |
| 3. Supresión Severa | < 750 | < 15% | < 500 | < 15% | < 200 | < 15% |

Altos niveles de CV (>100.000 copias/ml) en niños, han sido asociados con alto riesgo de progresión de enfermedad y muerte, particularmente si el porcentaje de linfocitos T CD4 es < 15%.

Tabla 33. Correlación entre CV (copias/ml), porcentaje de CD4 y el riesgo de muerte en niños infectados por VIH

| Carga Viral (copias/ml) | % CD4 | % Mortalidad |
|-------------------------|-------|--------------|
| <100.000 | > 15% | 15% |
| >100.000 | > 15% | 36% |
| <100.000 | <15% | 63% |
| >100.000 | <15% | 81% |

TARV DE INICIO Y CAMBIO

El inicio del TARV en forma temprana en el curso de la infección por VIH, incluyendo la infección primaria en el neonato, es ventajoso. El control de la replicación viral en niños infectados perinatalmente se dificulta, especialmente en los dos primeros años de la vida, donde se observan niveles de CV elevados. El inicio del TARV durante este período, preserva la función inmune, disminuye la replicación viral y la emergencia de resistencia, mejorando la respuesta clínica del niño.

INDICACIONES PARA EL INICIO DE LA TARV EN NIÑOS

• En niños menores de 2 año (24 meses)

El TARV debe ser iniciado en todo lactante menor de 24 meses independientemente de su estado clínico, porcentaje de linfocitos T CD4 o CV.

• En niños de 2 a < 5 años

Iniciar la TARV en niños con SIDA o síntomas significativos relacionados con el VIH (categoría clínica C del CDC o cualquiera de las condiciones de la categoría B excepto un episodio único de infección bacteriana severa), independientemente del porcentaje de linfocitos T CD4 o de la CV

Iniciar la TARV en niños con un porcentaje de linfocitos T CD4 < 25%, independientemente de su condición clínica o de la CV.

Iniciar la TARV en niños asintomáticos o con sintomatología leve (categoría clínica N y A del CDC o la presencia de un episodio único de infección bacteriana severa de la categoría B) con porcentaje de linfocitos T CD4 \geq 25% si tienen CV \geq 100.000 copias/ml.

Considerar el inicio de la TARV en niños asintomáticos o con síntomas leves (categoría clínica N y A del CDC o la presencia de un episodio único de infección bacteriana severa de la categoría B) con porcentaje de linfocitos T CD4 > 25% y CV < 100.000 copias/mL.

• En niños ≥ 5 años

Iniciar la TARV en niños con SIDA o síntomas significativos relacionados con el VIH (categoría clínica C del CDC o todas las condiciones de la categoría B excepto un episodio único de infección bacteriana severa), independientemente del conteo de linfocitos T CD4 o de la CV.

Iniciar la TARV en niños con un recuento de linfocitos T CD4 ≤ 500 células/mm³, independientemente de su condición clínica o de la CV.

Iniciar la TARV en niños que están asintomáticos o solo presentan sintomatología leve (categoría clínica N y A del CDC o la presencia de un episodio único de infección bacteriana seria de la categoría B) y conteo de linfocitos TCD4 > 500 células/mm³ con CV ≥ 100.000 copias/ml.

Considerar la TARV en niños que estén asintomáticos o con sintomatología leve (categoría clínica N y A del CDC o la presencia de un episodio único de infección bacteriana seria de la categoría B) con conteo de CD4 > de 500 células/mm³ y CV < 100.000 copias/ml.

Los datos clínicos y de Laboratorio deben ser re-evaluados cada 3 a 4 meses.

ESQUEMAS ARVs RECOMENDADOS DE INICIO

Tabla 34. Esquemas preferidos

| Edad | Esquema Preferido |
|---------------------------|---|
| Entre 14 días y < 3 años | <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + 1 Inhibidor de Proteasa/r Abacavir † + lamivudina + Lopinavir /ritonavir**** Zidovudina + lamivudina |
| ≥3 años | <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + 1 ITRNN Abacavir + lamivudina + Efavirenz Zidovudina + lamivudina |
| | <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + 1 Inhibidor de Proteasa/r Abacavir + lamivudina + Lopinavir /ritonavir Zidovudina + lamivudina |
| ≥6 años | <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + 1 ITRNN Abacavir + lamivudina + Efavirenz Zidovudina + lamivudina |
| | <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + 1 Inhibidor de Proteasa/r Abacavir+lamivudinaAtazanavir/ritonavir + Zidovudina + lamivudina + Lopinavir/ritonavir |
| ≥12 años y Tanner 4 o 5 ‡ | <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + 1 ITRNN Tenofovir/emtricitabinao lamivudina + Efavirenz Abacavir/Lamivudinao emtricitabina Zidovudina/lamivudina |
| | <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + 1 Inhibidor de Proteasa/r Tenofovir/emtricitabina olamivudina + Atazanavir/r Abacavir/Lamivudina o emtricitabinaLopinavir/r Zidovudina+lamivudina |

† Abacavir puede indicarse a partir de los 3 meses

**** LPV/r no debe ser administrado a neonatos antes de una edad de fecha de última menstruación de 42 semanas y/o una edad postnatal de por lo menos 14 días. La nevirapina no se coloca como tratamiento de inicio dado inferioridad en respuesta virológica en comparación con lopinavir /ritonavir en estudio leDEA publicado en J AcquirImmuneDeficSyndr 2011.‡ Desarrollo de caracteres sexuales secundarios semejantes a los de adultos.

ESQUEMAS RECOMENDADOS COMO ALTERNATIVA

- 2 ITRN + Nevirapina (a cualquier edad).

Esquema alternativo de ITRN a ser combinados con IP o ITRNN

- Abacavir + zidovudina
- Zidovudina + didanosina
- Didanosina + lamivudina
- Tenofovir + lamivudina (adolescentes con tanner 3)

ESQUEMAS A UTILIZAR SOLO EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

- 2 ITRN + Atazanavir sin ritonavir (adolescentes >13 años sin TARV previo, >39 Kg que no toleren ritonavir, si se indica tenofovir no debe dejarse de indicar ritonavir)
- Enfuvirtide solo como parte de esquemas de rescate (Aprobación en Comité Nacional Resistencia VIH).
- Darunavir o Raltegravir solo como parte de esquemas de rescate de acuerdo a dosis recomendadas (Aprobación en Comité Nacional Resistencia VIH).
- Etravirina solo como parte de esquemas de rescate, en adolescentes cuyo peso permita la dosificación de adultos (Aprobación en Comité Nacional Resistencia VIH)

NO RECOMENDADO

- Cualquier monoterapia (excepto cuando se utiliza Zidovudina por 6 semanas en el RN para prevención de la transmisión vertical del VIH).
- Ciertas combinaciones de dos nucleosidos: ZDV + D4T o D4T + DDI; por su antagonismo farmacológico y alta toxicidad respectivamente.
- Tres ITRN: esquemas con tenofovir + (didanosina o abacavir) + lamivudina por falla virológica temprana.
- Nevirapina en adolescentes femeninas con $CD4 > 250 \text{ células/mm}^3$ o adolescentes masculinos con $CD4 > 400 \text{ células/mm}^3$.
- Regímenes que contengan un ITRN, un ITRNN, y un IP, ya que pueden inducir resistencia que limitarían futuras opciones de tratamiento.
- Efavirenz en adolescentes femeninas que no reciban contracepción (efectoteratogénico).

DOSIFICACIÓN DE LOS ARVS EN LOS NIÑOS

ITRN:

- ABACAIVIR (ABC) Solución jarabe 20 mg/cc (>3 meses de edad). Tabletas 300 mg. Tabletas en Combinación: ABC 600mg + 3TC 300 mg.

Dosis: 8 mgs/Kg/dosis BID.

En pacientes con carga viral indetectable y CD4 estable, podría indicarse el ABC dosis de 16mg/K/día OD.

| PESO PACIENTE | DOSIS BID |
|---------------|------------------|
| 5 - 5,9 Kgs | 2 cc |
| 6 - 6,9 Kgs | 3 cc |
| 7 - 7,9 Kgs | 3,5 cc |
| 8 - 8,9 Kgs | 4 cc |
| 9 - 9,9 Kgs | 4 cc |
| 10 - 11,9 Kgs | 5cc cc |
| 12 - 13,9 Kgs | 6 cc o ½ tableta |

| Esquema de ABC en tabletas 2 veces al día | | | |
|---|--------------------|-------------------|--------------------|
| PESO | DOSIS AM | DOSIS PM | TOTAL DE DOSIS/día |
| 14 a 21 Kg | ½ tableta (150 mg) | ½ tableta (150mg) | 300 mg |
| >21 a <30 Kg | ½ tableta (150 mg) | 1 tableta (300mg) | 450 mg |
| ≥30 kg | 1 tableta (300 mg) | 1 tableta (300mg) | 600 mg |

- ZIDOVUDINA (ZDV) Tabletas de 300mg, Cápsulas 100 mgs y Solución 10 mg/ml. Dosis: 160 mgs/m²SC/dosis TID ó 180 - 240 mg/m²SC BID Dosispor kg = 4kg a 9 kg: 12 mg/kg BID (max 300mg BID; >9 kg a 30 kg: 9mg/kg BID (max 300mg BID).

| PESO PACIENTE | DOSIS TID | DOSIS BID |
|---------------|---------------|-------------------------|
| 5- 5,9 Kgs | 50 mgs/dosis | 6 cc |
| 6- 6,9 Kgs | | 7 cc |
| 7- 7,9 Kgs | | 8 cc |
| 8- 8,9 Kgs | | 9 cc / 1 capsula 100mg |
| 9- 9,9 Kgs | | 10 cc / 1 capsula 100mg |
| 10- 11,9 Kgs | 100 mgs/dosis | 10 cc / 1 capsula 100mg |
| 12- 13,9 Kgs | 100 mgs/dosis | 11 cc / 1 capsula 100mg |
| 15 Kgs | 150 mgs/dosis | ½ tableta |
| 20 Kgs | 150 mgs/dosis | ½ tableta |
| 25 Kgs | 175 mgs/dosis | 1 tableta |

- LAMIVUDINA (3TC) Tabletas 150 mgrs. Dosis: 4 mgs/Kg/dosis BID. Solución 10mg/mL (aún no disponible en el país).

| Esquema de ABC en tabletas 2 veces al día | | | |
|---|-------------------|-------------------|--------------------|
| PESO | DOSIS AM | DOSIS PM | TOTAL DE DOSIS/día |
| 14 a 21 Kg | ½ tableta (75 mg) | ½ tableta (75mg) | 150 mg |
| >21 a <30 Kg | ½ tableta (75 mg) | 1 tableta (150mg) | 225 mg |
| ≥30 kg | 1 tableta | 1 tableta | 300 mg |

En adolescentes (>16 años) ≥ 50 Kg se puede indicar 300mg OD.

En pacientes con carga viral indetectable y CD4 estable, podría indicarse el 3TC a dosis de 8mg/K/día OD .

- TENOFOVIR: (TDF): tabletas 300mg. Dosis: 2 a 8 años 8mg/k OD y en mayores de 8 años 210mg/m²SC OD máxima dosis 300mg OD (En menores de 12 años indicado solo para rescate y previa realización de Test de Resistencia).

| PESO PACIENTE | DOSIS BID |
|---------------|-----------|
| 17 a 22 Kgs | 150 |
| 22 a 28 Kgs | 200 |
| 28 a 35 Kgs | 250 |
| >35 | 300 |

- DIDANOSINA (ddi) Tabletas 100 mgs y 400mgs. Solución 10mg/mL (aun no disponible en el país) Dosis: 2 sem a 3 meses de edad: 50mgs/m²SC/dosis, 3 a 8 meses 100 mgs/m²SC/dosis y >8 meses: 120 mgs/m²SC/dosis BID. Nota: Administrar con el estómago vacío, 30 min antes o 2 horas despues de las comidas.

| PESO PACIENTE | DOSIS CORRESPONDIENTE |
|---------------|-----------------------|
| 5 Kgs | 25 mgs/dosis |
| 10 Kgs | 50 mgs/dosis |
| 15 Kgs | 75 mgs/dosis |
| 20 Kgs | 100 mgs/dosis |
| 25 Kgs | 100 mgs/dosis |

En pacientes mayores de 3 años puede utilizarse dosis de 240 mgs/m²SC OD.

- AZT/3TC tableta 300/150 mg BID.

| PESO PACIENTE | DOSIS BID |
|---------------|-----------------------------|
| 14 - 16,9 Kgs | ½ tableta |
| 17 - 19,9 Kgs | ½ tableta |
| 20 - 24,9 Kgs | 1 tableta am y ½ tableta pm |
| 25 - 29,9 Kgs | 1 tableta am y ½ tableta pm |
| 30 o más Kgs | 1 tableta |

3TC/ABC Tableta 300/600 mg OD.

Indicar en adolescentes mayores de 16 años y > 50 Kg.

ITRNN

- EFVIRENZ Cápsulas 50 mgs (no disponible aun en el país) y 200 mgs. Tabletas 600 mg. En niños > 3 años y ≥ 10 kg. Dosis 367 mgs/m² SC/dosis (max 600mg).

| PESO PACIENTE | DOSIS BID |
|---------------|-------------|
| 10 – <15 Kgs | 200 mgs/día |
| 15 – <20 Kgs | 250 mgs/día |
| 20 – <25 Kgs | 300 mgs/día |
| 25 –<32,5 Kgs | 350 mgs/día |
| 32,5 –<40 Kgs | 400 mgs/día |
| ≥ 40 kgs | 600 mgs/día |

- NEVIRAPINA (NVP)* Tabletas 200 mg. Suspensión 10mg/mL (no disponible actualmente en el país). Menores de 8 años de edad; Dosis 200 mg/m² SC/dosis, máxima 200 mg BID. Mayores de 8 años de edad: 120-150 mg/m² SC/dosis, máximo 200 mg BID. Nota: Iniciar con 150 mg/m² SC/OD por 14 días, si no hay efectos adversos aumentar a dosis completa BID.
- ETRAVIRINA (ETR) No aprobado para uso pediátrico. Tabletas 100 mg. Dosis adulto 200 mg BID. Acompañado con comidas. Dosis pediátrica endatos preliminares (6 a 11 años): 5,2mg/k/dosis BID (máximo 200mg).
- EMTRICITABINA (FTC) (Solo en presentación coformulada disponible en Venezuela: con TDF y otra presentación coformulada con TDF + EFV). Dosificación para emtricitabina + tenofovir y para emtricitabina + tenofovir + efavirenz: >12 años 1 tableta OD.

| PESO PACIENTE | DOSIS BID |
|---------------|-----------|
| 16 a <20 Kg | 100 mg |
| 20 a <25 Kg | 125 mg |
| 25 a <30 Kg | 150 mg |
| ≥ 30 Kg | 200 mg |

IPs

- LOPINAVIR / RITONAVIR solución 80 mg/20 mg por cc BID (Debe refrigerarse). Tabletas pediátricas 100mg/25 mg.

Dosis: 7-15 kg---12mg/Kg/dosis. 15-40 Kg----10 mg/Kg/dosis BID

Dosis según SC: de 14 días a 12 meses: 300 mg/m² SC/dosis BID

> 12meses: 230mg/m² SC/dosis BID

Nota: Si va asociado a Efavirenz o Nevirapina subir la dosis en un 1mg/Kg.

| DOSIS DE PRESENTACIÓN TABLETAS PEDIÁTRICAS LPV/r 100/25 mg | |
|---|----------------------------|
| PESO (Kg) | TABLETAS BID |
| 15 a 25 Kg | 2 |
| > 25 a 35 Kg | 3 |
| > 35 Kg | 4 (o 2 tab de 200 / 50 mg) |

- ITONAVIR (RTV) Cápsulas 100 mg. Solución 80mg/mL (presentación aún no disponible país). Dosisbooster: 4 mg/kg.

Pacientes sin experiencia previa a los ARV:

Dosis (2 a 5años): 30 mg/kg BID. Dosis máxima 1400mg.

Dosis (mayor de 6 años): 18 mg/kg (dosis máxima 700mg) + Ritonavir 3 mg/kg (dosis máxima 100mg) BID.

Pacientes con experiencia previa a los ARVs:

Dosis (>6 años): 18 mg/Kg (dosis max 700 mg) + Ritonavir 3 mg/Kg (dosis max 100 mg) BID.

- ATAZANAVIR (ATMI) Cápsulas de 300 mg y de100mg (esta última presentación no disponible en el país), OD de 6 a 18 años. Nota: Dar con comidas.

| PESO PACIENTE | DOSIS BID |
|---------------|--------------------------|
| 15 a < 25 Kgs | ATMI 150 mg + RTV 80 mg |
| 25 a < 32Kgs | ATMI 200 mg + RTV 100 mg |
| 32 a < 39 Kgs | ATMI 250 mg + RTV 100 mg |
| ≥ 39 Kgs | ATMI 300 mg + RTV 100mg |

- DARUNAVIR (DRV) Prezista®- Tabletas 75 y 300 mg. En niños mayores de 3 años

| PESO PACIENTE | DOSIS BID |
|---------------|-------------------------|
| 10 a <11 kg | DRV 200 mg + RTV 32 mg |
| 11 a <12kg | DRV 220 mg + RTV 32 mg |
| 12 a <13kg | DRV 240 mg + RTV 40 mg |
| 13 a <14 kg | DRV 260 mg + RTV 40 mg |
| 14 a <15 kg | DRV 280 mg + RTV 48 mg |
| ≥30 a <40 kg | DRV 450 mg + RTV 60 mg |
| ≥15 a <30 kg | DRV 375 mg + RTV 50 mg |
| ≥40 kg | DRV 600 mg + RTV 100 mg |

- RALTEGRAVIR (RAL) Isentress® - Tab 400 mg

Aprobado para >2 años.

Dosis de 2 a 12 años de edad.

| PESO PACIENTE | DOSIS BID |
|---------------|-----------|
| 10 a <14kg | 75 mg |
| 14 a <20kg | 100 mg |
| 20 a <28kg | 150 mg |
| 28 a <40kg | 200 mg |
| ≥40 kg | 300 mg |

Adolescentes (≥12 años) 400 mg BID

La administración del TARV en el niño se dificulta por la escasa disponibilidad de drogas ARVs en presentaciones pediátricas; y en las que existen, muchas veces el sabor y la preparación limitan su uso, por lo que deberán realizarse preparaciones diluyendo tabletas para adultos hasta que se dispongan de las presentaciones adecuadas.

INDICACIONES PARA EL CAMBIO DEL TARV

Falla en el esquema actual con evidencia de progresión de la enfermedad, basado en parámetros clínicos, virológicos o inmunológicos.

Toxicidad o intolerancia demostrada al esquema ARV actual.

CONSIDERACIONES VIROLÓGICAS

La falla virológica ocurre cuando se produce una incompleta respuesta a la terapia o cuando se evidencia un rebote o elevación después de adquirida la supresión viral. Al menos dos mediciones de CV deben ser realizadas antes de considerar un cambio en la terapia, siempre y cuando la adherencia esté comprobada.

Falla Virológica

Respuesta viral incompleta

- Disminución $< 1.0 \log_{10}$ del nivel basal de CV después de 8-12 semanas de TARV.
- CV > 200 copias RNA/ml después de 6 meses de tratamiento en pacientes con adherencia óptima al tratamiento.
- Detección repetida de CV > 50 copias RNA/ml después de 12 meses de tratamiento en pacientes con adherencia óptima al tratamiento.
- Considerar que en niños con alta CV al inicio del TARV el tiempo para lograr la indetectabilidad puede ser más prolongado.

Rebote viral

En niños quienes previamente tenían niveles indetectables de CV en respuesta al TARV y presentan niveles detectables subsecuentes y repetidos. Infrecuentemente se pueden presentar episodios de bajo nivel de viremia (< 1000 copias RNA/ml) que de manera general no representan falla virológica, mientras que la viremia repetida y persistente (especialmente > 1000 copias RNA/ml) se considera como rebote viral.

CONSIDERACIONES INMUNOLÓGICAS

En los niños, de manera fisiológica, ocurre una variación del contejo de linfocitos T CD4 con relación a la edad, mientras que el porcentaje de contejo de linfocitos T CD4 es un parametro que tiende a variar menos con la edad por lo que es considerado en niños < 5 años. En los ≥ 5 años los valores de linfocitos T CD4 se aproximan a los evidenciados en la edad adulta, por lo que los cambios en su valor absoluto son utilizados en niños ≥ 5 años. Antes de considerar el cambio del TARV por el descenso del porcentaje/contejo de linfocitos T CD4, debe repetirse el contejo, al menos 2 meses después de la muestra inicial.

De manera general, no se debe cambiar TARV en pacientes con CV indetectable, a menos que se deba la falla inmunológica toxicidad por medicamentos.

Falla inmunológica

Respuesta inmunológica incompleta

- Niños < 5 años: con contejo de linfocitos T CD4 de $< 15\%$ (categoría 3), que no aumenten el porcentaje de contejo de linfocitos T CD4 al menos 5 percentiles con relación a su porcentaje basal. Para niños > 5 años con $< 200 \text{ cél/mm}^3$, falla en el incremento de linfocitos T CD4 al menos 50 cél/mm^3 sobre la medición de base durante el primer año de TARV.

Deterioro inmunológico

- En niños < 5 años: disminución en cinco percentiles o más el porcentaje de conteo de linfocitos T CD4 con relación al porcentaje basal pretratamiento (de 15% a 10% ó de 10% a 5%) o la disminución del conteo de linfocitos T CD4 por debajo del valor basal en niños \geq 5 años. Son particularmente preocupantes los descensos que representan cambios a una categoría inmunológica de mayor inmunosupresión o deterioro inmunológico adicional en niños con inmunosupresión severa basal.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

- Deterioro progresivo del neurodesarrollo (2 o más): retardo en el aumento de la circunferencia cefálica, disminución de la función cognitiva o disfunción motora.
- Falla de crecimiento (disminución de la velocidad de crecimiento a pesar de un adecuado soporte nutricional, sin ninguna otra explicación).
- Progresión de la enfermedad, definida como el avance de una categoría clínica a otra o la presencia de infecciones serias o recurrentes.

Además de la resistencia antirretroviral deben contemplarse otras causas de falla al TARV que pueden ser resueltas sin necesariamente cambiar el esquema terapéutico, como los son: mala adherencia, pobre absorción de medicamentos, inadecuada dosificación, interacciones medicamentosas.

ABORDAJE EN CASO DE FALLA DE ESQUEMA INICIAL POR RESISTENCIA ANTIRRETROVIRAL

- Los cambios en el esquema terapéutico deben realizarse considerando la historia de tratamiento y el resultado del test de resistencia que en pediatría es el eje fundamental para cambio de tratamiento por falla virológica. (ver indicaciones de test de resistencia).
- El nuevo esquema debe contener preferiblemente 3 o al menos 2 ARVs completamente activos. El uso de ARVs como: RAL, T-20, ETMI o DRV debe ser aprobado por Comité Nacional de Resistencia Antirretroviral.

MONITOREO DE RUTINA EN LOS NIÑOS QUE SE DECIDE DIFERIR TARV

El monitoreo de los niños y adolescentes en quien se difiere tratamiento debe ser estrecho y minucioso. Al contemplarse la infección por VIH cada vez más como una condición que genera inflamación sistémica el inicio de tratamiento se difiere cada vez menos.

Los niños que inician TARV, deben ser vistos máximo en dos semanas posterior a ello haciendo énfasis en adherencia y síntomas asociados a toxicidad de los medicamentos, luego cada 3-4 meses, mientras que el niño en quien se difiere TARV debe acortarse este periodo, al menos cada 2-3 meses, y en cada evaluación debe considerarse:

- Medir el impacto de la infección en el crecimiento y desarrollo psicomotor con Interrogatorio y examen físico completo, revisión por sistemas, inmunizaciones según esquema. (cada 2 meses).
- Determinar el efecto de la infección en el sistema inmune con conteo/porcentaje de linfocitos T CD4-CD8. (cada 2 o 3 meses).
- Evaluar carga viral y su dinámica (cada 3 meses).
- Definir compromiso de órganos y sistemas con Hematología Completa, urea, glicemia, creatinina, electrolitos sericos, TGO y TGP, examen de orina, parasitológico, (semestral o según clínica). Colesterol y triglicéridos (semestral).
- Definir presencia de otras infecciones de transmisión vertical coinfecciones e infecciones oportunistas: PPD, VDRL, hepatitis B y C, CMV, Toxoplasmosis, EBV. (anual si resulta negativo).
- Evaluación ginecológica (pubertad) anual, y odontológica (semestral); oftalmológica (anual), cardiológica (anual si recibió profilaxis con ZDV perinatal).

ADHERENCIA AL TARV EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

La eficacia del tratamiento antirretroviral en pediatría es un verdadero dilema, dado que depende no solo de las diferencias individuales en la absorción y metabolitos de los fármacos, sino sobre todo de su correcto cumplimiento, y de variables diversas como: Limitaciones en el número de medicamentos y de presentaciones pediátricas disponibles, el mal sabor de las presentaciones existentes, la evaluación y entrenamiento previo al cuidador encargado de la administración del tratamiento en niños, el ajuste periódico de la dosis de los medicamentos por peso, superficie corporal o Tanner según sea el caso, ajuste de horarios de cuidador y paciente para la administración de medicamentos, entre otros factores. Es por ello que se debe realizar seguimiento del paciente sobre todo durante los primeros meses después de haber iniciado la terapia a fin de evaluar la adherencia y determinar la necesidad de estrategias.

Algunas de las estrategias a considerar son:

Estrategias Iniciales

- Establecer una relación de confianza y con metas aceptables.
- Aclarar la necesidad de tratamiento y adherencia.
- Identificar depresión, baja autoestima, uso de drogas o alteraciones mentales del niño u adolescente y del cuidador que puedan disminuir la adherencia. Tratar la patología antes del inicio del esquema terapéutico, si es posible.
- Identificar a familiares, amigos u otras personas que puedan ayudar con el soporte de la adherencia.
- Educar previamente al paciente, según la edad, y al cuidador a cerca del papel de la adherencia en el resultado del tratamiento. (Realizar citas previas antes del inicio del tratamiento, para educar con relación a la adherencia).
- Especificar el objetivo de la adherencia: Tomar al menos el 95% de dosis.
- Educar al paciente y a la familia acerca de la relación entre la adherencia parcial y la resistencia.
- Educar al paciente y a la familia con relación a aspectos básicos de resistencia antirretroviral. Ejemplo: Explicar que mientras una falla en la adherencia puede ser temporal, el efecto sobre la escogencia de tratamiento puede ser permanente.
- Desarrollar un plan de tratamiento que sea entendido por paciente y cuidador.
- Establecer facilidades para tomar la medicación a través de sesiones prácticas.
- Considerar un breve periodo de hospitalización para iniciar el tratamiento, para la educación del paciente, y vigilar la tolerancia al tratamiento (solo en circunstancia especial).

Estrategias para la Escogencia de la Medicación

- Indique el régimen más sencillo posible, con el menor número de dosis y de píldoras o tabletas.
- Indique el esquema con requerimientos de dosis que mejor se adapte a las rutinas diarias y semanales del paciente y el cuidador.
- Escoja los medicamentos con el mejor sabor posible ó según las características farmacocinéticas de los medicamentos, indique su combinación con jugos o alimentos de agradable sabor para el paciente (Ejemplo: leche condensada, compotas etc).
- Indique medicamentos con menos efectos secundarios posibles y oriente anticipadamente con relación a los mismos.
- Simplifique los requerimientos de alimentación para la administración de los medicamentos.
- Prescriba los antirretrovirales cuidadosamente, evitando interacciones medicamentosas.

Estrategias para el Seguimiento

- Monitoree la adherencia en cada cita y entre citas a través de llamadas telefónicas o cartas, según sea posible.
- Brinde soporte continuo, entendiendo la dificultad de cumplimiento permanente del 95% de las dosis indicadas.
- Utilice diferentes recursos para la educación del paciente, dibujos, fotos, calcomanías.
- Utilice pastillero, recordatorios, alarmas (Ej: teléfono celular).
- Ofrezca la participación de enfermeras, trabajador social u otros trabajadores de la salud para reforzar adherencia a través de llamadas telefónicas o citas.
- Facilite el acceso a grupos de soporte.
- Considere la realización de gastrostomía en circunstancias especiales. Considerar un breve periodo de hospitalización (solo en circunstancias especiales) en pacientes con aparente falla virológica, a fin de monitorizar y reforzar adherencia.
- Considerar terapia de observación directa en casa, o en el hospital.

COINFECCIONES Y COMORBILIDADES

Co-Infección TB/VIH.

Consideraciones Generales:

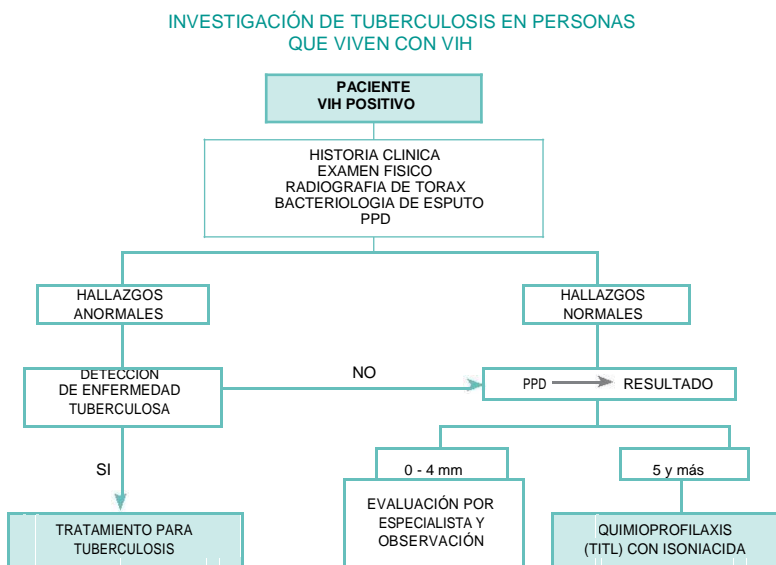
1. Un tercio de la población mundial se encuentra infectada por el *Mycobacterium tuberculosis*.
2. Solo en el año 2010 se estima que en el ámbito mundial, hubo 8.8 millones de casos de Tuberculosis en todo el mundo, y de estos murieron alrededor de 1.1 millones de personas de TB, que no padecían de VIH.
3. Entre ambas infecciones (TB-VIH), se estima que mueren alrededor de 4 millones de personas anualmente en todo el mundo.
4. La Tuberculosis se ha constituido una de las principales causas de infecciones en las PV.
5. La Tuberculosis se ha constituido como una de las principales causas de muerte de las PV, estimándose que una de cada 4 muertes que ocurren en las PV, es atribuible a la Tuberculosis.
6. En Venezuela en estudios de autopsia realizados en el Hospital Universitario de Caracas, en una serie de 110 autopsias de PV, la primera causa de muerte (alrededor del 30%), fue atribuible a la infección por *Mycobacterias*.
7. La Infección por VIH, favorece la adquisición o la reactivación de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, y la presencia de estas dos infecciones actúan sinérgicamente acelerando la progresión de la infección por VIH.

Programa Integrados VIH-TBC:

Con base en lo anterior, la OMS es sus políticas actuales, propone la integración de los programas de VIH y TB o una colaboración muy estrecha entre ambos programas a nivel nacional, con el objeto de reducir la carga de tuberculosis en las PV, e iniciar precozmente la TARV en los pacientes co-infectados con ambas infecciones, y a la vez reducir la carga de VIH en los pacientes con presunción o diagnóstico de TBC.

Para lograr los objetivos propuestos por la OMS, se ha establecido que a todo individuo con diagnóstico de Tuberculosis debe descartarse la presencia de la infección por el VIH, realizándosele test diagnósticos para esta infección; y en todos las PV, debe descartarse la presencia de infección activa o latente de TB, para lo cual se guiara siguiendo el siguiente algoritmo de trabajo:

Gráfico 1. Norma del Programa Nacional Integrado de Control de la Tuberculosis 2006. Coinfección Tuberculosis - VIH



Profilaxis con Isoniacida:

1. Debe ofrecerse profilaxis con Isoniacida, con el objeto de prevenir la aparición de casos de TB activa, a todas aquellas PV; independientemente su estado de salud, valor de sus T CD4, si reciben TARV o no, estén o no embarazadas; y a los cuales se les descarte previamente la presencia de tuberculosis activa. Una manera sencilla de descartarla sería interrogar a la PV sobre la presencia de los siguientes signos o síntomas: fiebre (sobre todo si la misma es prolongada), pérdida de peso, sudoración nocturna y presencia de adenomegalias.
 - a) Contactos estrechos con personas que hayan padecido de TB.
 - b) Que procedan de regiones o pertenezcan a poblaciones donde exista una elevada prevalencia de infección por TB.
 - c) Toda PV, con una prueba de tuberculina mayor de 5 mm o más. (Ver figura).
2. Para la profilaxis se administraran 300 mg diarios, durante un periodo de 9 a 36 meses. Recientemente estudios realizados en Sudafrica y Botswana, demostraron que la profilaxis prolongada con Isoniacida durante 36 meses es más efectiva en prevenir la aparición de nuevos casos de TB al compararlo con tiempo más cortos de profilaxis.

Aunque la medida más efectiva para prevenir la aparición de nuevos casos de TB en las PV, es el inicio precoz de la TARV, como ha sido demostrado por diversos estudios, sobre todo el estudio que comparo "TARV Precoz vs. Standard en Pacientes Adultos Infeccionados por VIH en Haití" realizado por Patrice Severe y colaboradores, y publicado en el NEJM en el año 2010.

Tratamiento Antituberculoso en las PV:

El tratamiento anti tuberculoso se regirá por la norma de tratamiento del programa nacional de Tuberculosis, y el mismo será totalmente supervisado y el cual consta de dos fases:

1. Primera Fase con duración de dos meses, se administrara de lunes a viernes, y consta de 4 drogas: Isoniacida, Rifampicina, Ethambutol y Pirazinamida. (2HRZE).
2. Segunda Fase, con duración de 4 meses, se administrara tres veces por semana, y consta de 2 drogas: Isoniacida y Rifampicina (4HR).
3. Se podrá considerar prolongar la duración de la segunda fase de tratamiento, previa discusión con el programa nacional de TB, en aquellas circunstancias que lo ameriten, como por ejemplo: Tuberculosis meníngea u ósea, etc.

Para la monitorización de la respuesta al tratamiento anti-tbc, se seguirá la norma del programa nacional de TB.

¿Cuándo iniciar el TARV en los PV, y a los cuales se les ha establecido el Diagnóstico de TB?:

La OMS, estableció recientemente que en aquellas PV que se les establezca el Diagnóstico de TB, el TARV debe de iniciarse de inmediato, pero recientemente fueron publicados tres estudios (CAMELIA, STRIDE y SAPIT), que sus resultados son muy parecidos y demuestran:

- a) En las PV que tienen menos de 50 T CD4 y se les diagnostica TB, el TARV debe iniciarse por lo menos durante las dos primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento anti-TB; demostrándose que las PV y que padecen de TB y a los cuales se les inicia más precozmente el TARV, el riesgo de desarrollar Síndrome de reconstitución inmune (SIRS) es mayor, pero la aparición de este síndrome no incrementa las cifras de mortalidad.
- b) En las PV, que tienen más de 50 T CD4, debe iniciarse el tratamiento antirretroviral entre 2 a 8 semanas después de haber iniciado el tratamiento anti-TB, independientemente el estado de salud y niveles de T CD4.
- c) Al momento de tomar la decisión de iniciar el TARV, también ha de tomarse en cuenta los siguientes factores ya que estos, en el análisis multivariado del estudio CAMELIA fue asociado con peor pronóstico o mayor probabilidad de morir:
 - c.1) Edad mayor de 40 años.
 - c.2) Bajo índice de masa corporal.
 - c.3) Score de Karnofsky bajo (menor de 40 puntos).
 - c.4) Elevación de los niveles de AST (valores de 1,25 veces por encima del valor normal).
 - C.5) Tuberculosis diseminada.
 - C.6) Presentar una infección por bacilo tuberculoso con Multi-resistencia a drogas.

¿Qué tratamiento ARV indicar a los pacientes co-infectados con TB-VIH?

La Rifampicina es droga de elección durante todo el tratamiento anti tuberculoso y dicha droga tiene múltiples interacciones con las drogas antirretrovirales, debido a su metabolismo a nivel del citocromo P-450, por lo cual se sugiere el siguiente tratamiento ARV:

En pacientes que nunca han recibido tratamiento ARV, se recomienda la combinación de:

Tenofovir más FTC o 3TC más Efavirenz o Nevirapina (considerándose esta última tratamiento de elección en la embarazada co-infectada con TB-VIH); en los pacientes que pesen más de 60kg debe incrementarse la dosis de Efavirenz a 800mg diario.

En aquellos pacientes que poseen contraindicaciones para el uso de INNTR, o que sean experimentados a este grupo de drogas, y se considere el uso de IP en los pacientes con tratamiento anti tuberculoso, la conducta a seguir sería modificar la Rifampicina por Rifabutin, pero como está droga no está disponible en Venezuela se han considerado varios escenarios:

- a) La OMS recomienda, asociar a la TARV, Lopinavir/r a doble dosis (4 tabletas dos veces al día) o utilizar lo que se ha llamado el súper reforzamiento con ritonavir, el cual consiste en asociar a las dosis habituales de Lopinavir/r 300 mg de Ritonavir BID, para una dosis total de 400 mg dos veces al día de Ritonavir.
- b) Existe guías que contraindican el uso de Rifampicina con IP, dado lo errático de la farmacocinética y farmacodinamia de los IP en presencia de Rifampicina, y el incremento de los efectos secundarios al utilizar esta combinación.
- c) Existe evidencia para recomendar como alternativa pauta que incluyan Raltegravir a doble dosis de 800 mg cada 12 horas, en combinación con el resto de los componentes de la TARV. (AII)

HEPATITIS B Y CO-INFECCIÓN CON VIH (ver consenso de VHB crónica y VIH, PNSIDA/ITS, 2008)

La infección por el virus de la Hepatitis B tiene prevalencia mundial, la cual varía en las diferentes regiones, igualmente la vía de transmisión y la tasa de co-infección, ésta es más frecuente en hombres que tienen sexo con hombres, y es significativamente menor en los usuarios de drogas intravenosas y heterosexuales.

Aproximadamente 5%-10% de los pacientes infectados por VIH, tienen Hepatitis B crónica, definida como positividad del antígeno de superficie por más de 6 meses.

La progresión de hepatitis B crónica a cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular es más rápida en las PV, sin embargo pareciera que la infección por VHB no influye en la progresión del VIH, ni en la respuesta inmunológica a las drogas antirretrovirales

EVALUACIÓN INICIAL

- Todo paciente que se diagnostique VIH, debe realizarse serología para hepatitis B específicamente Ag de superficie, anticuerpos contra antígeno de superficie y anticuerpos contra el antígeno del core. Si estos tres están negativos, se recomienda la inmunización contra el virus de la Hepatitis B.
- Si el antígeno de superficie es positivo, se debe realizar (VHB) ADN cuantitativo para determinar el nivel de replicación

La evaluación de los pacientes con HBsAg positivo debe incluir la historia de síntomas y antecedentes de descompensaciones hepáticas, la determinación de pruebas hepáticas, HBeAg y anti-HBe.

- La presencia de anti-HBc aislado debe hacer sospechar la presencia de infección oculta por HBV, definida por ausencia de antígeno de superficie.
- Biopsia hepática debe realizarse a todos los pacientes con Hepatitis B crónica, para determinar grado de fibrosis e inflamación, con Ag E positivo o negativo.

FACTORES QUE SE ASOCIAN A MAL PRONÓSTICO:

- Mayor edad.
- Bajos recuentos de CD4.
- Persistencia de HBeAg.
- Niveles elevados de HBV DNA en plasma.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo ideal y más ambicioso del tratamiento es lograr la erradicación viral definitiva y disminuir el riesgo de progresión de la inflamación y fibrosis hepática.

Estos objetivos son difícilmente alcanzables en la mayoría de los pacientes, por lo que un objetivo más realista es mantener la replicación viral controlada en un nivel que disminuya la inflamación hepática y reduzca el riesgo de progresión del daño hepático.

Tabla 35. Medicamentos aprobados para el tratamiento de Hepatitis B Crónica

| MEDICAMENTO | DOSIS Y DURACIÓN | ACTIVIDAD CONTRA VIH |
|----------------------------------|--|----------------------|
| Pegainterferón alfa 2a o alfa 2b | 180microgramos/semanal (48 semanas) | Si |
| Adefovir | 10mg/día | No |
| Entecavir | 0.5mg/día sin tto previo a lamivudina 1mg/día , tto previo con lamivudina | Si |
| Lamivudina | 300mg/día | Si |
| Telbivudina | 600mg/día sin tto previo lamivudina | No |
| Tenofovir | 300mg/día | Si |
| Emtricitabina | 200mg | Si |

- Pega-interferón en pacientes que pueden tolerarlo, el pega-interferón, cualquiera de ellos alfa 2a o alfa 2b, es la droga de elección, ya que tiene una duración definida de tratamiento y cuando se obtiene una respuesta (seroconversión de HBeAg), la respuesta tiende a ser mantenida en el tiempo. No debe ser utilizado en pacientes con cirrosis.

En cuanto a antivirales orales, se deben elegir medicamentos sin acción antiviral contra el VIH, para evitar el desarrollo mutaciones resistentes.

- El adefovir es un análogo nucleótido, aprobado para pacientes con mono infección y en pacientes con resistencia a la lamivudina. No es recomendado como primera línea.
- Entecavir se ha demostrado que el tiene actividad contra el VIH, por lo que no se recomienda en situaciones de inicio de tratamiento, en donde no se considere administrar TARV, ya que puede favorecer al usarlo como monoterapia la aparición de la mutación M184V, por lo que solo se usa en combinación con la TARV.
- Telbivudina, análogo timidínico, sin acción contra VIH, no recomendado de primera línea.
- Tenofovir, análogo nucleótido aprobado para tratamiento de VIH y VHB, co-formulado con emtricitabina constituye tratamiento de primera línea para pacientes co-infectados.

Tratamiento para VHB y VIH

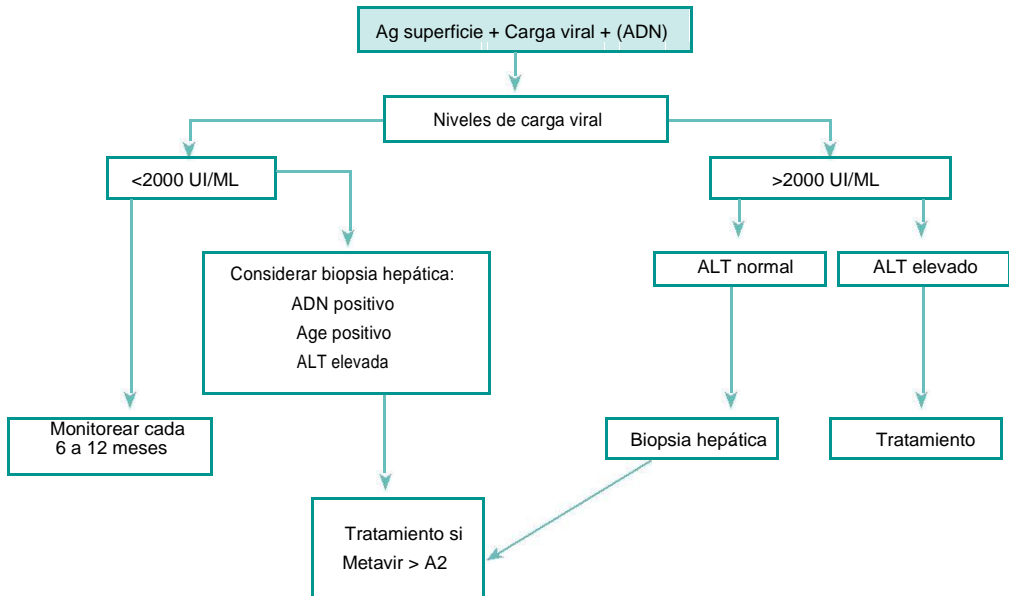
Se recomienda incluir dentro del esquema dos drogas que tengan actividad contra el virus de Hepatitis B (tenofovir+ emtricitabina o lamivudina).

En situaciones donde exista contraindicación absoluta para recibir tratamiento con tenofovir, por ejemplo ERC, se recomienda administrar Entecavir, más otros dos analogos nucleosidos, que incluya lamivudine para el tratamiento de la infección por VIH.

Evaluación de la respuesta al tratamiento:

Si el paciente recibe análogos nucleósidos: Control de Carga Viral y ALT cada 6 meses.

Gráfico 2. Algoritmo de conducta y diagnóstico



SIFILIS Y VIH

La sífilis es una de las infecciones de transmisión sexual que constituye un problema de salud pública.

Estimaciones de la OMS plantean que anualmente se presentan cerca de 250 millones de casos nuevos de infecciones de transmisión sexual en el mundo, y de ese total 3,5 millones son por sífilis.

En general, en las Américas las tasas de incidencia de la sífilis primaria y secundaria, la detectada serológicamente y la congénita, son de 2 a 5 veces más elevadas que en los países industrializados

En el caso de sífilis, las tasas reportadas de coexistencia con VIH son de aproximadamente 13%, con una incidencia de casos nuevos de sífilis de 186 x 100.000 pacientes VIH /año

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

La Sífilis se diagnostica en la mayor parte de los pacientes mediante las pruebas serológicas. Para las personas coinfectadas con VIH, estas pruebas son precisas y confiables para realizar el diagnóstico y evaluar la respuesta al tratamiento. Sin embargo en las Sífilis atípica, estos títulos pueden estar bajos, altos o variables y hay que acudir a otros métodos diagnósticos (biopsia de la lesión, examen de campo oscuro o PCR). La interpretación de estas pruebas suelen ser la misma que para los no coinfectados. Se utilizan dos tipos de pruebas:

1. Pruebas no treponémicas: determinan anticuerpos tipo IgM e IgG (llamados también anticuerpos reagínicos), son pruebas inespecíficas pueden dar falsos positivos en enfermedades de origen autoinmune, personas mayores y uso de drogas EV. Los títulos se relacionan con actividad de la enfermedad. Deben ser reportadas de manera cuantitativa.

1. a. VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)

1. b. RPR (Reagina Plasmática)

2. a. FTA
2. b. TP - PA
2. c. ELISA
2. d. Quimioluminiscencia.

Tabla 36. Sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas de la Sífilis.

| PRUEBA | SENSIBILIDAD % | | ESPECIFICIDAD % | | |
|---------|----------------|------------|-----------------|-----------|-------------|
| | PRIMARIA | SECUNDARIA | LATENTE | TARDÍA | |
| VDRL | 78 (74-87) | 100 | 95 (88-100) | 71(37-94) | 98 (96-99) |
| RPR | 86 (77-100) | 100 | 98 (95-100) | 73 | 98 (93-99) |
| FTA-ABS | 84 (70-100) | 100 | 100 | 96 | 97 (94-100) |
| TP-PA | 88 (86-100) | 100 | 100 | | 96 (95-100) |

TRATAMIENTO:

Comparado con los pacientes VIH negativos, los pacientes VIH positivos que tienen Sífilis temprana pueden tener mayor riesgo de complicaciones neurológicas. De allí que es recomendable realizar VDRL en LCR en aquellos pacientes VIH positivos con clínica neurológica.

Tabla 37. Tratamiento Sífilis

| | TRATAMIENTO | DOSIS | CONSIDERACIONES | SEGUIMIENTO |
|-------------------------------|---|--|---|---|
| Sífilis primaria y secundaria | Penicilina G benzatinica ALERGIA PNC Tetraciclina Doxiciclina Ceftriaxone Azitromicina | 2.4 millones de Uds IM dosis única 500mg VO QID 14 días 100mg VO BID por 14 días 1 gr EV por 14 días 2 gr VO D/U | Aumentar dosis o adicionar amoxicilina no ha demostrado mas beneficio | 3,6,9,12 y 24 meses Evaluación clínica y serológica |
| Sífilis latente | Penicilina G benzatinica | 2.4 mill de Uds VIM semanal por 3 dosis | La Neurosífilis en más probable con conteaje de linfocitos T CD4 350cél/mm3 y títulos de RPR >1/32. La eficacia de esquemas sin penicilina no ha sido probada, algunos estudios sugieren ceftriaxone no se está claro en dosis y tiempo. | 6,12,18,24 meses después del tratamiento |
| Neurosífilis | Penicilina cristalina ALTERNATIVA O ALERGIA A LA PENICILINA Ceftriaxone. | 18 a 24 mill de Uds OD, (3 a 4 mill cada 4 horas por 10 a 14 días 2gr EV OD por 10 a 14 días | | Si hubo pleocitosis inicial estudio de LCR cada 6 meses hasta la normalidad Si el conteaje celular no se normaliza a los 2 años retratar |

SEGUIMIENTO PARA LOS PACIENTES QUE NO DISMINUYEN LOS TITULOS DE LAS PRUEBAS NO TREPONEMICAS

La recomendación actual es la ausencia o disminución de los niveles 4 veces del valor inicial en (Sífilis primaria, secundaria y latente temprana) 6 a 12 meses posterior al tratamiento ó 12 a 24 meses para la Sífilis latente tardía. Aunque no hay claridad en el manejo clínico de estos pacientes, pareciera que él no alcanzar esta meta, aumenta el riesgo de afección al SNC.

Estos niveles disminuyen más lentamente en los pacientes VIH positivos, por lo que se recomienda que el seguimiento de estos sea 12 meses para Sífilis temprana y 24 para Sífilis Tardía.

ESTUDIO DE LCR PARA DETECTAR NEUROSIFILIS

Varios estudios sugieren que en la población coinfectada asintomática con valores < de 350 CD4 y títulos de RPR > de 32 se relacionan con neurosífilis y no hay justificación de estudiar LCR en estos pacientes, ya que esto no se ha asociado a un mejor pronóstico.

El estudio de LCR debe realizarse a aquellos pacientes que tengan manifestaciones clínicas neurológicas. Además no existe ninguna prueba que tenga sensibilidad y especificidad óptima para diagnóstico de Neurosífilis.

ABORDAJE EN PACIENTES ANCIANOS

La efectividad de la terapia antiretroviral (TARV) ha incrementado la sobrevivida de las PV, resultando en aumento del número de adultos mayores viviendo con infección por el VIH e investigaciones sugieren que la proporción de adultos mayores viviendo con VIH/SIDA puede aumentar rápidamente, adicionalmente estudios realizados en el Hospital Universitario de Caracas (HUC), demostraron con valores estadísticamente significativos que las PV mayores de 50 años padecen mayor número de co-morbilidades que las PV menores de esta edad, sobre todo hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Áreas críticas a considerar en el cuidado del PV mayores de 50 años a consecuencia de la asociación entre la edad avanzada y el VIH:

1. Estos pacientes pueden sufrir enfermedades relacionadas a la edad (Co-morbilidades) que pueden complicar el manejo del VIH.
2. El VIH afecta la biología del paciente, resultando en manifestaciones tempranas de muchos síndromes clínicos relacionados a la edad avanzada.
3. Reducción de las defensas inmunológicas y de mucosas (como es la vaginitis atrófica post-menopáusica) y cambios en conductas de riesgo (por ejemplo disminución en el uso de preservativos por la menor posibilidad para embarazos e incremento del uso de drogas para disfunción eréctil) en los adultos mayores de 50 años, lo que podría favorecer un incremento en el riesgo de adquirir y transmitir el VIH.
4. Debido a la percepción de que los adultos mayores de 50 años tienen un bajo riesgo para adquirir la infección por el VIH, los exámenes para detectar esta infección en esta población se solicitan muy poco, razón por la cual, la infección por el VIH en este grupo etario puede no ser diagnosticado, sino hasta etapas avanzadas de la enfermedad.

Principales consideraciones en el cuidado de pacientes mayores de 50 años con el VIH:

- I. La TARV es recomendada en pacientes mayores de 50 años de edad; independientemente del contaje de linfocitos T CD4 debido a que el riesgo de complicaciones no relacionadas al SIDA podría incrementarse y la respuesta inmunológica al TARV puede estar reducida en estos pacientes.
- II. Eventos adversos asociados al TARV pueden ocurrir más frecuentemente en adultos mayores de 50 años que en jóvenes infectados por el VIH, requiriéndose un monitoreo frecuente del estado de los tejidos óseo, renal, cardiovascular, metabólico y hepático.

- III. Se debe evaluar regularmente las posibles interacciones medicamentosas entre la drogas antiretrovirales y otras drogas comúnmente usadas en estos individuos, especialmente al inicio o modificación de la TARV y medicamentos concomitantes.
- IV. Médicos expertos en VIH y personal de salud encargados del cuidado de estos pacientes, debentrabajar en conjunto para optimizar los cuidados médicos en pacientes mayores de 50 años infectados por el VIH con co-morbilidades complejas.
- V. Asesoramiento para prevenir la transmisión secundaria del VIH es un aspecto importante a considerar en el cuidado de estos individuos.

La escogencia del régimen de tratamiento debe estar basada en una extensa revisión de otras condiciones médicas del paciente e historia de ingesta de medicamentos. Una notable limitación de la información actualmente disponible es la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo de las DARV específicamente en pacientes mayores de 50 años, como el uso de Tenofovir (TDF) en este grupo de pacientes con función renal disminuida. En las PV mayores de 50 años la recomendación se centra fundamentalmente en los eventos adversos de TARV relacionados con áreas específicas como por ejemplo: cardiovascular, renal, tejido óseo, metabólico y hepático.

CONDUCTA ANTE LOS PACIENTES CON RESPUESTA INMUNOLÓGICA DISCORDANTE (RID), CONTAJE DE T CD4 BAJOS Y CARGA VIRAL INDETECTABLE, DESPUÉS DE TARV

Las personas con VIH que, tras iniciar la terapia antirretroviral, experimentan supresión viral sin aumento significativo en los valores de los LT CD4; a este fenómeno se le ha conocido como respuesta discordante; y existen controversias si esta situación acarrea una mayor tasa de mortalidad al compararlos con los pacientes en los que sí tienen una adecuada elevación de LT CD4; aunque los estudios de diferentes cohortes no hayan demostrado una mayor mortalidad en este grupo de individuos.

Los factores que podrían estar implicados en esta situación, pueden ser los siguientes:

1. Dependientes del Paciente:

- a) Edad: A mayor edad del paciente es más frecuente.
- b) Nadir de LT CD4 pre-TARV: Mientras más bajo son los niveles de T CD4. al inicio del TARV es mayor la probabilidad de tener una RID.
- c) Factores genéticos.
- d) Activación inmunológica persistente.
- e) Pérdida de capacidad regenerativa del sistema inmunológico
- f) Carga viral al iniciar el TARV: Si la CV al inicio es muy alta mayor posibilidad de RID.
Vía de adquisición de la infección por VIH: Como por ejemplo los usuarios de drogas intravenosas, y que adquirieron la infección por esta vía.
Tamaño del timo.
Otras condiciones médicas asociadas: VHC, VHB, etc. conllevan con más frecuencia a la RID.

2. Independiente del Paciente:

- a) Co-infección con HIV-2, HTLV-1 o VHC.
- b) Toxicidad farmacológica.

- c) TARV usado desde el inicio del tratamiento.
- d) Combinaciones de Ciertos Antirretrovirales: Aquellas combinaciones de TARV que contengan AZT ó D4T podrían producir con mayor frecuencia RID.
- e) Fármacos Inmunosupresores.
- f) Sulfametoxasol.

Ciertos fármacos usados como profilácticos. Ejemplo: Trimetropin- Debido a que algunos PV no experimentan un incremento significativo sostenido en los contajes de linfocitos T CD4, ha existido interés en la utilización de la terapia de base inmune para apoyar esta respuesta.

Algunos estudios han mostrado que los pacientes con el VIH que reciben TARV más interleucina 2 en una variedad de estrategias de dosificación presentan una respuesta significativa en el contaje de linfocitos T CD4 respecto a los que reciben el TARV solamente. Sin embargo, se requieren estudios mejor diseñados y controlados que permitan establecer si este incremento en el contaje de linfocitos T CD4 tiene como consecuencia reales beneficios clínicos, dado que la interleucina 2 produce un número elevado de EAs y es costosa.

Otro estudio aleatorizado demostró que la hormona del crecimiento puede aumentar el contaje de linfocitos T CD4, así como la dimensión del timo, pero su toxicidad no lo hace recomendable. Sin embargo, los beneficios clínicos de este enfoque son desconocidos.

Para pacientes que se encuentran recibiendo TARV en nuevo esquema y presenten respuesta discordante se recomienda mantener igual tratamiento.

Recomendaciones:

1. Para pacientes que se encuentran recibiendo TARV en nuevo esquema y presenten RID, se recomienda mantener igual TARV, y mantener el tratamiento para profilaxis de infecciones oportunistas (IO) durante los primeros 6 meses de su tratamiento.
2. Vigilar la posible aparición de IO para su adecuado tratamiento.

NORMAS PARA EL MANEJO DE LAS ALTERACIONES

Cardiovasculares y Dislipidemias en los pacientes que viven con VIH – SIDA

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en la población general. Hay suficientes evidencias que indican que la inflamación asociada a la infección crónica por el mismo VIH incrementa el riesgo cardiovascular (RCV). Por otro lado, los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia (TARV) en uso prolongado también se han relacionados con un aumento del RCV.

Este hecho es especialmente importante debido a que, a pesar que el TARV ha demostrado su eficacia, el pronóstico y la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH, también es cierto la no erradicación viral, de manera tal que la infección por el VIH ha llegado a convertirse en crónica y debido a ello, en la actualidad las principales causas de morbilidad en VIH que reciben TARV estable son similares a las de la población general, envolviendo las relacionadas con la herencia, la edad, el sexo y el estilo de vida.

No obstante podemos afirmar, el riesgo absoluto de desarrollar una enfermedad cardiovascular (ECV) en paciente infectados por el VIH que reciben ARV es bajo, sin embargo esta aumentado en comparación con las personas no infectadas.

Con relación a los lípidos y los ARV.

Los análogos de timidina AZT inducen dislipemia. El ABC o la co-formulación a dosis fija ABC/3TC aumentan los lípidos plasmáticos pero en menor medida al compararlos con los anteriormente mencionados, mientras que TDF o la co-formulación a dosis fija TDF/FTC no los modifican.

Con respecto a los IP, diversos ensayos clínicos han revelado que ATMI sin potenciar no modifica los valores de los lípidos; ATZ/r, SQV/r y DRV/r presentan perfiles de modificación de los lípidos intermedios; mientras que FPV/r, LPV/r y TPV/r tienen perfiles más desfavorables, sobre todo en lo que respecta a los triglicéridos. Sin embargo, todos los IP poseen la capacidad de elevar el HDL-C.

Los inhibidores de la integrasa (INSTI) y los antagonistas del CCR5 (aCCR5) tienen un perfil metabólico favorable, ya que no modifican el valor de los lípidos.

Los resultados del análisis de cohorte D:A:D ha revelado que determinados IP (IDV, LPV/r) están relacionados con un mayor riesgo de IM, este mismo estudio ha mostrado también que el uso reciente (últimos seis meses) de ABC o DDI se asoció con un mayor riesgo de IM, especialmente en los pacientes que tienen un riesgo cardiovascular más elevado. No obstante, la relación entre ABC e infarto de miocardio o enfermedad cerebro-vascular ha sido motivo de controversia. Un reciente meta-análisis (FDA) de 26 ensayos clínicos aleatorios demostraron que no existe asociación epidemiológica entre el uso de ABC y el riesgo de infarto agudo de miocardio.

Tabla 38. Impacto ARV en la modificación de los lípidos y RCV de menor a mayor

| IE | II | INNTR | INTR | IP |
|----|-----|-------|-------------------|-------------------------|
| | RAL | NVP | TDF FTC 3TC | ATZ FPV |
| | | EFV | ABC DDI | ATZ/r SQR/r DRV/r |
| | | | ZDV | FPV/r TPV/r |
| | | | D4T | LPV/r IDV/r |
| | | | | RTV (dosis plena) |

Arteriosclerosis en pacientes con infección por VIH

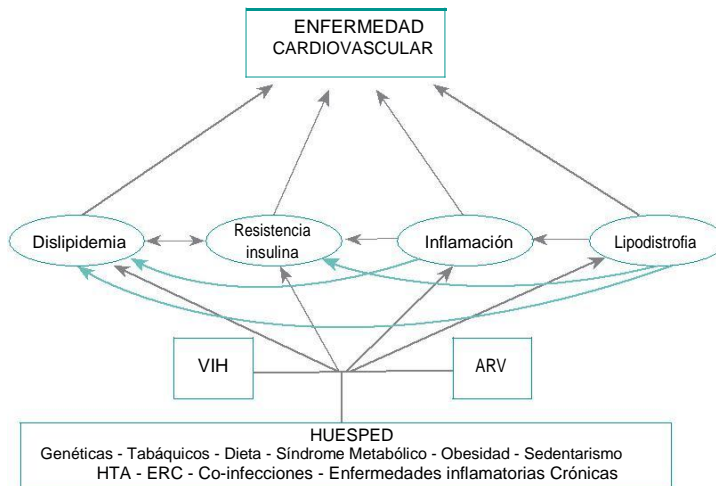
La arterioesclerosis es un proceso inflamatorio crónico habitualmente progresivo y de origen multifactorial.

El vínculo común que explica el aumento del RCV es la existencia de ese estado inflamatorio continuado de bajo grado, producido en este caso por el mismo VIH, provocando la liberación de múltiples mediadores con acciones diversas que producen disfunción y/o daño endotelial, estados pro-trombóticos y alteraciones pro-aterogénicas.

La patogenia de la Arteriosclerosis en pacientes con infección por VIH es compleja y en ella intervienen tanto:

1. Los factores de riesgo cardiovascular establecido para la población general y dependientes del huésped (FRCV-H)
2. Los factores de riesgo cardiovascular asociado al VIH (FRCV-VIH)
3. Los factores de riesgo cardiovascular relacionados con el tratamiento antirretroviral (FRCV-ARV)

Gráfico 3



1) Factores de riesgo cardiovascular dependientes del huésped (FRCV-H)

La patogenia de la Arteriosclerosis se desarrolla en forma silenciosa siendo su origen multifactorial, implicándose en este proceso factores genéticos y medioambientales que constituyen los denominados FRCV.

Tabla 39. Factores de riesgo cardiovasculares dependientes del huésped

| FRCV establecidos | |
|-------------------|--|
| No Modificables | <ul style="list-style-type: none"> • Genética, antecedentes familiares de primer grado de cardiopatía isquémica. • Sexo: superior en varones. • Edad: Envejecimiento de los pacientes infectados (varón ≥ 45 años; mujer ≥ 55 años o menopausia precoz). |
| Modificables | <ul style="list-style-type: none"> • Triglicéridos elevados. • Lipoproteína (a) elevadas. • Partículas de cLDL pequeñas y densas. • Apolipoproteína B elevada. • Apolipoproteína A-I reducida. • Cociente colesterol total/cHDL elevado. |
| FRCV emergentes | |
| Lipídicos | <ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo y otros consumos tóxico. • Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg). • Dislipidemia (cLDL elevado, cHDL bajo). • Síndrome Metabólico, Diabetes mellitus, Resistencia insulínica, Obesidad. • Sedentarismo. • Dieta aterogénica. |
| No Lipídicos | <ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadismo. Disminución testosterona y deficiencia estrogénica. • ERC. • Infecciones crónicas ej: <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>H pylori</i>, o Co-infecciones: VHB, VHC, CMV, etc. • Enfermedades inflamatorias crónica ej: Psoriasis, A Reumatoide, entre otras. |

Los cálculos del RCV próximos 10 años

La más divulgada es la ecuación de Framighan; se ha desarrollado una ecuación de riesgo a partir de poblaciones VIH, que toma en cuenta aparte de los factores tradicionales, el VIH, los ARV, el tiempo de la infección y del tratamiento (ver: www.cphiv.dk/tools.aspx).

Esta valoración y las consideraciones asociadas resaltadas en el diagrama (Figura 2) deben repetirse anualmente en todos los pacientes en tratamiento para asegurar que las diferentes intervenciones se realicen en el momento adecuado.

El interés de calcular el RCV en un individuo es la aplicación de medidas de prevención primaria, sobre todo los FRCV modificables y poder disminuir su RCV antes de planificar la terapéutica más recomendable.

2) Los factores de riesgo cardiovascular asociado al VIH (FRCV-VIH)

Estudios poblacionales demuestran que la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes con el VIH es 2 veces mayor a la de la población general y son 4,5 veces más propensos a morir de un ataque cardíaco que las personas que no padecen esta infección.

Es probable que el incremento de episodios cardiovasculares sea secundario al desarrollo acelerado de la lesión ateromatosa, como lo demuestran estudios sobre ateromatosis subclínica, donde los pacientes VIH tienen más lesiones y más precoces.

El virus es capaz de replicarse en la pared arterial, lo que implica inflamación severa la cual condiciona disfunción y/o daño endotelial, lo que favorece que la placa de ateroma progrese de manera acelerada.

3) Factores de riesgo cardiovascular relacionados con el tratamiento antirretroviral (FRCV-TARV)

A pesar de que el TARV mejora de forma clara la supervivencia de las PV, se ha descrito la asociación entre el uso de TARV y un aumento de riesgo de enfermedad coronaria. Pese a ello, es preciso insistir en un hecho básico: el riesgo absoluto asociado a la existencia de una infección por el VIH no controlada sobrepasa ampliamente el riesgo de enfermedad coronaria asociada al TARV.

Los ARV aunque en menor medida que la infección por VIH puede contribuir a aumentar el RCV a través de sus efectos metabólicos y cambios en composición de las grasas.

Los beneficios del tratamiento ARV, independiente de los fármacos utilizados superan claramente cualquier RCV.

En circunstancias donde existe un incremento de padecer una ECV o haber padecido de cualquiera de ella, podría considerarse modificar la TARV, de la siguiente forma:

Opciones para modificar TARV:

(1) Sustituir IP/r por INNTR (EFV-NVP) solo en situaciones que el paciente haya permanecido indetectable durante largo tiempo y no se sospeche de la presencia de mutaciones de resistencia para los otros componentes de la TARV.

(2) Sustituir por otro IP/r con menor potencial de alteraciones metabólicas como por ejem: ATZ/r

(3) Sustituir el IP/r o el INNTR por INSTI (Ral). Los estudios SWITCHMRK y SPIRAL, han establecido un claro beneficio en la mejoría de las cifras de lípidos de las PV, al sustituir un IP/r por raltegravir. Se recomienda al considerar modificar un IP/r o un ITRNN por raltegravir, que el paciente haya estado indetectable por largo plazo, y que se sospeche que no posea mutaciones de resistencia para los otros componentes de su tratamiento.

Esta sustitución debe ser demostrada en situaciones extremadamente especiales que DEBEN ser discutidas con el Programa Nacional de SIDA/ITS.

Estas situaciones especiales son: Enfermedad Cardiovascular establecida o Riesgo Cardiovascular Elevado (por encima del 20% según escala de Framingham) establecido y confirmado en conjunto con Informe por Especialista en Cardiología y con Exámenes que lo sustenten (Perfil Lipídico, Glicemia, Insulina, Ecocardiograma, Escala de Framingham, etc).

(4) Considerar la sustitución de ZDV, DDI, o ABC por TDF (no en nefropatías).

Figura 4

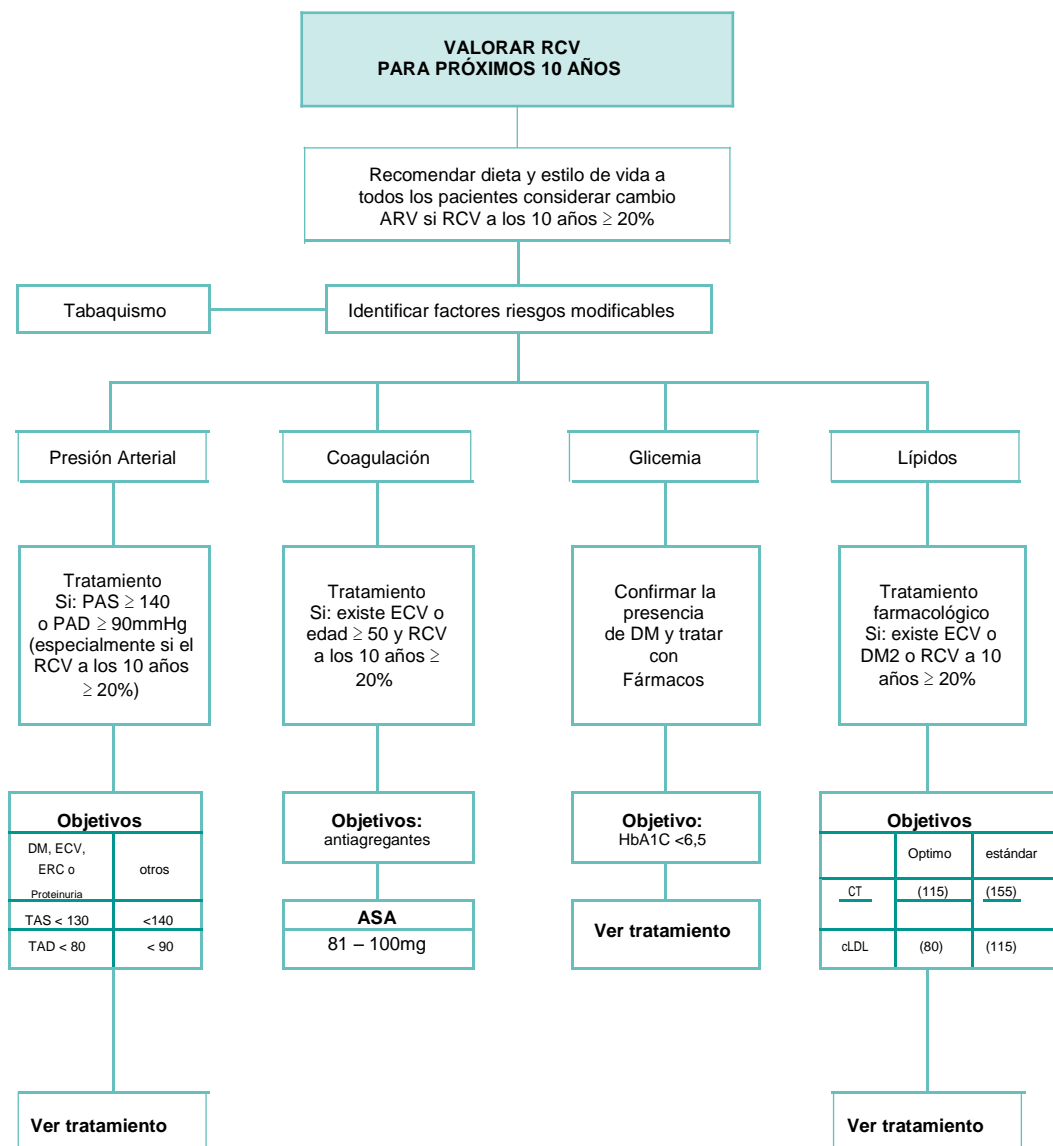


Tabla 40. Evaluación y Tratamiento de la Dislipidemia

| EVALUACIÓN | TRATAMIENTO |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Realizar examen de laboratorio entre 12 a 15 horas de ayunas. • Descartar otras causas de hiperlipemia secundaria. • Tratamiento encaminado a prevenir: La enfermedad aterosclerótica y a evitar las complicaciones inmediatas de la hipertrigliceridemia grave. | <p>Objetivo del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conseguir una cifra de c-LDL, según el riesgo. Si enfermedad coronaria o riesgo equivalente, LDL <70 mg/dL; si RCV ≥20% (Framighan), LDL <100 mg/dL. • Si triglicéridos >500mg/dL, se tratará la hipertrigliceridemia independientemente la concentración de c-LDL. <p>Tratamiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Medidas generales: dieta, ejercicio físico, abstinencia de tabaco, y valoración individualizada de la retirada de IP/r y/o de los análogos de la timidina. 2) Tratamiento farmacológico (si medidas previas no son eficaces): <ul style="list-style-type: none"> • Fibratos si hipertrigliceridemia aislada o junto a elevación moderada de c-LDL. Se puede añadirse ácidos grasos omega-3. • Estatinas en Hipercolesterolemia. • Mucha precaución con la coadministración entre fibratos y estatinas (mayor riesgo de toxicidad muscular). <p>No lo recomendamos.</p> |

Tabla 41. Evaluación y Tratamiento de la Diabetes mellitus

| EVALUACIÓN | TRATAMIENTO |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Realizar examen de laboratorio entre 12 a 15horas de ayunas. • Diagnóstico: <ul style="list-style-type: none"> • Glicemia ayuna y post pandrial, Tolerancia glucosada (si glucosa basal alterada) • Determinación de HbA1c • Tratamiento: • Encaminado a evitar las complicaciones metabólicas a corto plazo (hiperglucemia, cetoacidosis, y estado hiperosmolar) y las complicaciones micro y macro-vasculares a largo plazo. | <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar individualmente la sustitución de análogos de la timidina y otros fármacos no antirretrovirales que pudieran estar implicados. • Objetivo terapéutico guiado por (HbA1c) <6.5% • Hipoglucemiantes orales. Metformina, en sobrepeso u obesidad abdominal. Si los niveles de HbA1C > 6,5-7% asociar sulfonilureas, o combinada con Exenatida, Sitagliptina, Vildagliptina y considerar Glitazona si hay lipoatrofia • Insulina en los pacientes con diabetes de inicio e insulinopenia (cetoacidosis), delgados, en ERC y en algunas situaciones cuando no sea posible conseguir el objetivo de HbA1c < 7% con Hipoglucemiantes orales. • Debería considerarse la administración de 81-100 mg/día de ASA a todos los pacientes con diabetes. |

Tabla 42. Evaluación y tratamiento de la Lipodistrofia

| EVALUACIÓN | TRATAMIENTO |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico. • Sería deseable la realización periódica de alguna medida objetiva de la composición corporal (según disponibilidad y posibilidades económicas de cada centro). | <ul style="list-style-type: none"> • Los tratamientos actuales no han demostrado resolver satisfactoriamente los cambios corporales de la mayoría de los casos. Algunas medidas han mostrado, en el mejor de los casos, una eficacia parcial y algunas de ellas no están exentas de riesgos. • Medidas generales (dieta, ejercicio físico): evitar modificaciones de peso >5% del peso ideal ; el ejercicio físico aeróbico mejora las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal. • Sustitución de TARV (IP/r, ITRNN y ITRN): la retirada de los IP clásicos puede mejorar las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal; la retirada de análogos de timidina mejora la lipoatrofia (existen más estudios con d4T que con ZDV). Aunque no existen estudios que lo avalen podrían sustituirse por INSTI. • Fármacos con efectos metabólicos (metformina, glitazonas, hormona del crecimiento). La hormona del crecimiento puede disminuir la lipoacumulación intra-abdominal pero provoca hiperglucemia y otros efectos secundarios. Se han comunicado buenos resultados en la lipoacumulación visceral con tesamorelina (análogo del factor estimulante de la hormona de crecimiento). Los efectos de todos estos fármacos se restituyen con el cese del mismo y ninguno de ellos tiene indicación para el tratamiento de la lipodistrofia. • Cirugía plástica (relleno facial en lipoatrofia, cirugía reductora en lipohipertrofia accesibles): es el único tratamiento actual con resultados inmediatos. |

Tabla 43. Estratificación de las cifras tensionales e Hipertensión Arterial

| NORMOTENSIÓN | | | HIPERTENSIÓN | | |
|------------------------|-------------------------------------|---|--------------------------------------|--|-------------------------|
| Optima <120/80 mmHg | Normal 120 – 129/ 80 – 84mmHg | Normal alta 130 – 139/ 85 -89mmHg | Grado 1 140 – 159/ 90 – 99mmHg | Grado 2 160 – 179/ 100 –109 mmHg | Grado 3 ≥180/110mmHg |

Tabla 44. Fármacos de elección para pacientes con HTA.

| < 55 años | | ≥ 55 años |
|-------------------|--|-----------|
| Nivel 1 o 1º | A | C |
| Nivel 2 o 2º | A + C | |
| Nivel 3 o 3º | A + C + D | |
| Nivel 4 A + C + D | Hipertensión resistente // añadir más diuréticos espironolactona a baja dosis o α-bloqueante o -bloqueante β e Interconsultar | |

A: IECA: ej. Perindopril, lisinopril, ramipril, enalapril; o (ARA-II) ej. Losartán, valsartan, candesartán
 C: Calcio antagonista (CA) tipo Dihidropiridina ej. Amlodipino, nifedipino y No
 dihidropiridina: Verapamilo o diltiazem.

COMORBILIDADES Y NEOPLASIAS ASOCIADAS A VIH:

Linfoma no Hodgkin, Sarcoma de Kaposi, Enfermedad renal crónica (ERC) y Trastornos Neurocognitivos.

INTRODUCCION

Desde la inclusión de los LNH como patología definitoria de SIDA en 1985, muchos han sido los cambios que han ocurrido en ésta pandemia. Con el advenimiento de la TARV se ha logrado mejorar dramáticamente el pronóstico de los pacientes con infección por VIH. Hubo un impacto beneficioso en la incidencia y sobrevida de los Linfomas Relacionados a SIDA (LRS) lo cual ha permitido optimizar la terapia anti-linfoma y actualmente la sobrevida global es comparable con la población general.

EPIDEMIOLOGIA

Desde el punto de vista epidemiológico, la incidencia de los LNH en pacientes VIH es 100 veces más frecuentes que en la población general. Es la segunda neoplasia en frecuencia asociada al VIH. Se ha observado cambios muy significativos si comparamos la era pre-TARV con la era post-TARV. En cuanto a incidencia de LNH x 1000 personas x año, de 29.6% disminuyó a 6.5% respectivamente con todas las medidas de prevención vigentes Sin embargo, la incidencia de los LNH sigue aumentada en PV con vida prolongada y especialmente los que tienen pobre respuesta a la TARV. Existe un riesgo relativo aumentado de desarrollar linfoma de 1.48 veces por cada disminución de CD4 x 100cél/mm.

LINFOMAS ASOCIADOS A VIH

Son más frecuentes los que se originan de los linfocitos B:

- Linfoma con Efusión Pleural (PEL): clásico y sólido
- Linfoma. Plasmoblástico de la cavidad oral CD20 – y CD20 +
- Linfoma. Asociado a VHH.
- Enfermedad de Castleman.
- Linfoma de Burkitt y linfoma de células grandes (90% de los casos y estadios avanzados de la enfermedad)
- Linfoma inmunoblastico (frecuente en SNC con LTCD4<50cél/mm³)

FACTORES PRONÓSTICOS

Índice funcional: Bajo índice de Karnofsky.

- Recuento de CD4: (menor de 100 cels/mm).
- Edad mayor de 35 años.
- Uso de drogas intravenosas.
- LDH aumentada.
- Estadios clínicos III y IV al momento del diagnóstico.
- Patología previa que defina SIDA e inmunofenotipo CD – y CD+ 20 138.

TRATAMIENTO

Desafortunadamente la terapia óptima para los LRS no está bien definida. Lo que si se ha aceptado y evaluado es que la TARV constituye un componente obligatorio en la terapia para estos linfomas, ampliando las opciones terapéuticas y permitiendo sobrevida más promisorias cuando se comparan con el resto de la población. De ahí que la mayoría de los autores recomiendan la administración concomitante de la TARV con la quimioterapia, ya que reducen las infecciones oportunistas y por lo tanto mejoran la sobrevida. Su uso es un factor pronóstico importante en alcanzar la respuesta completa y prolongar la sobrevida libre de enfermedad.

CONSIDERACIONES DE LA TARV Y TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS:

1. La TARV de indicarse previo al inicio de la terapia antineoplásica, a menos que exista una emergencia oncológica por lo cual se deberían comenzar los dos tratamientos en conjunto.
2. Al seleccionar la TARV debe escogerse la que tenga menos efectos sobre el sistema hematopoyético (anemia, leucopenia y trombocitopenia).
3. Debe considerarse las posibles interacciones medicamentosas que puedan existir entre las drogas antirretrovirales y los diferentes agentes antineoplásicos a utilizar para el tratamiento del linfoma.
4. Debe seleccionarse un esquema de TARV con menor perfil de efectos secundarios y que no se superpongan con los efectos secundarios de las drogas antineoplásicas.

SARCOMA DE KAPOSI

El sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con infección avanzada por VIH, específicamente con T CD4 < de 200 células/mm³. Es el tumor maligno más frecuente en estos pacientes.

La infección por el virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8) precede al desarrollo del sarcoma de Kaposi epidémico en 5 a 10 años. La disminución en los recuentos de LT CD4 y el aumento de la carga viral del VIH-1, son factores pronósticos independientes en el desarrollo del sarcoma de Kaposi.

Clasificación de Sarcoma de Kaposi

Sistema ACTG (AIDS Clinical Trial)

| Tumor (T) | Extensión del tumor |
|------------------|--|
| T0 (bajo riesgo) | Sarcoma de Kaposi se limita a la piel y / o los ganglios linfáticos y/o demuestra enfermedad mínima oral (techo de la boca), las Lesiones de sarcoma de Kaposi en la boca son planas en lugar de elevadas. |
| T1 (alto riesgo) | Las lesiones del sarcoma de Kaposi se han generalizado, y uno o más de los siguientes aspectos está presente: <ul style="list-style-type: none">• El edema debido al tumor• Lesiones orales amplias: lesiones nodulares (en relieve) y/o lesiones en boca y el paladar.• Las lesiones de sarcoma de Kaposi se encuentran en otros órganos además de los ganglios linfáticos (ejemplo, los pulmones, el intestino, el hígado) |

El sistema inmunológico (I) según la cuenta de células T CD4

| Tumor (T) | Extensión del tumor |
|------------------|--|
| I0 (bajo riesgo) | Recuento de células T CD4 es $\geq 200/\text{mm}^3$ (rango normal, 600 - 1500/mm ³) |
| I1 (Alto riesgo) | Contaje de células T CD4 menor a $<200/\text{mm}^3$; (Estudios más recientes han utilizado cuentas de 150 o 100). |

Enfermedad sistémica (S)

| Tumor (T) | Extensión del tumor |
|------------------|--|
| S0 (bajo riesgo) | Sin historia de infecciones oportunistas, sin síntomas B, sin pérdida de peso mayor al 10%, score de Karnofsky mayor a 70% |
| S1 (Alto riesgo) | Con historia de infecciones oportunistas, con síntomas B, con pérdida de peso mayor al 10%, score de Karnofsky menor a 70%. Presencia de enfermedad sistémica. |

Evaluación inicial

Confirmación histológica (biopsia).

Estadio de la enfermedad: Valores de LTCD4, CV, TAC de tórax, abdomen y pelvis (con y sin contraste IV). Estudios endoscópicos de vías digestivas superior e inferior.

Evaluación en conjunto con oncólogo.

Consideraciones en el tratamiento de Sarcoma de Kaposi

Todo paciente con diagnóstico de SK debe iniciar tto antirretroviral.

Se sugiere TARV sin quimioterapia a pacientes con lesiones en piel aisladas (< de 20). La quimioterapia está indicada en los siguientes casos:

1. Para la enfermedad sintomática mucocutánea o visceral rápidamente progresiva para la cual una respuesta rápida es deseable.
2. Lesiones cutáneas (> de 20).
3. Incremento del tamaño y número de lesiones, empeoramiento de los síntomas inducido por SIRS.
4. SK extenso de la cavidad oral, edema sintomático escrotal o de miembros inferiores.

VIH Y ENFERMEDAD RENAL CRONICA (ERC)

RECOMENDACIONES

Derivan del conocimiento de la biología y la epidemiología del VIH, algunos de cuyos aspectos más importantes fueron reseñados precedentemente.

1. La condición de portador del virus de la inmunodeficiencia humana no debe limitar el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal extrema.
2. Los pacientes con VIH pueden ser tratados tanto con hemodiálisis como con diálisis peritoneal.
3. Las precauciones universales para sangre y fluidos contaminados con sangre, que deben aplicarse en las Unidades Diálisis, son suficientes para prevenir la transmisión del VIH entre pacientes y los trabajadores de la salud.
4. Estas precauciones para control de infecciones de rutina, deben aplicarse con TODOS los pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, independientemente de cuál sea su estado conocido, en cuanto a portación de agentes trasmisibles.
5. Los pacientes portadores del VIH no requieren ser aislados de otros pacientes. No es necesario disponer de áreas separadas ni de aparatos de diálisis dedicados exclusivamente para el tratamiento de estos pacientes ni destinarlos a un turno específico, ni mucho menos crear unidades de diálisis exclusivas para pacientes con VIH.
6. Los procedimientos de desinfección de la superficie de los aparatos de diálisis y del área, basados en el uso de hipoclorito de sodio a las concentraciones recomendadas, son suficientes para eliminar el virus y limitar el riesgo de transmisión.
7. La desinfección de los equipos de diálisis, por calor o por procedimientos químicos de acuerdo a las recomendaciones del fabricante, son suficientes para la destrucción del virus, siempre y cuando se respeten los tiempos y las concentraciones de los desinfectantes recomendadas.
8. Los pacientes portadores de VIH no requieren ser excluidos del programa de rehuso, siempre y cuando se utilicen desinfectantes de demostrada acción viricida como el ácido peracético-peróxido de hidrógeno o el glutaraldehído y se cuente con un sistema de reprocesamiento de la fibra con adecuadas medidas de barrera: sistema de lavado automático o pileta de lavado con mamparas frontales de protección para el operador y mamparas laterales en cada unidad de lavado (pico) para el aislamiento físico entre fibras, y protección del operador con antiparras, máscara facial, delantal impermeable y guantes de goma. En todos los casos, se prestará especial atención a la identificación de la fibra a reusar, a fin de evitar el riesgo del

uso cruzado de la misma, con otros pacientes.

9. El riesgo mayor para los trabajadores de la salud, consiste en toda maniobra en la que pueden ocurrir accidentes corto-punzantes. Este es el personal más expuesto por lo que se le debe proporcionar de los elementos de protección adecuados (antiparras, tapabocas, guantes de látex) y así mismo, se le debe exigir el cumplimiento estricto de las recomendaciones para prevenir accidentes corto-punzantes y la contaminación con sangre.

Se insiste en la necesidad de que todos los pacientes sean considerados por los miembros del equipo de salud, como potencialmente infectados con VIH y/o otros patógenos transmitidos por sangre, así como en la obligatoriedad del cumplimiento riguroso de las precauciones para el control de infecciones, para minimizar los riesgos por la exposición a sangre y fluidos corporales, con TODOS los pacientes

. Estas recomendaciones deben tener un carácter ministerial como decreto para ser acatadas en todas las unidades de Hemodialisis del país tanto en unidades hospitalarias como extra hospitalarias. El no dializar un PV o sida es un acto violatorio de los derechos Humanos ya que el principal derecho del ser humano es la vida y al no hacerlo estamos condenándolo a la muerte.

Recordar que los pacientes sometidos a hemodialisis, por ser politransfundidos, pueden dar falsos positivos en la prueba de ELISA para VIH por lo tanto en ellos realizar pruebas altamente confiables como elisa de cuarta generación.

TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS:

Los trastornos neuro-cognitivos, los cuáles son más frecuentes en la población de mayor edad, suponen un factor negativo para la adherencia al TARV, especialmente cuando se indica un régimen de dosificación más complejo, por lo que un régimen más simple, en los pacientes con mayor alteración cognitiva, puede contribuir a mejorar la adherencia.

La asociación entre infección por VIH y trastornos neuro-psiquiátricos, se observa con bastante frecuencia, lo que representa además, un importante factor de riesgo de infección por el VIH e incrementa la morbilidad asociada al mismo, por la dificultad para cumplir el TARV, lo que destaca la necesidad de detectar y tratar de una manera eficaz, los trastornos psiquiátricos de las personas que tengan VIH y depresión.

ADHERENCIA AL TARV

Ciertos factores influyen en la eficacia del TARV, entre ellos se incluye la falta de adherencia al tratamiento, las reacciones adversas a los medicamentos utilizados, las interacciones entre los ARVs y el desarrollo de resistencia. Se ha considerado en esta guía, hacer mención del tema en adultos en forma resumida y algunas consideraciones en niños, niñas y adolescentes y en pacientes con trastornos depresivos o uso de sustancias ilícitas. Para ampliar la revisión, se recomendará consultar la guía sobre Adherencia al TARV en Venezuela, 2008 en la que se considera el tema en niños, niñas, adolescentes, adultos y embarazadas.

Definiremos ADHERENCIA como: la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del TARV manteniendo el cumplimiento riguroso del mismo, a fin de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral.

Esto implica la buena disposición del paciente para iniciar el TARV y su capacidad para tomar los medicamentos conforme a las indicaciones médicas. Diferentes estudios asocian la falla virológica con una adherencia subóptima. Al igual que se considera la adherencia al tratamiento como la clave determinante para el grado y duración de la supresión viral. Se ha determinado que entre el 90-95% de las dosis deben ser cumplidas para conseguir una supresión óptima.

La adherencia a los ARVs tiene implicaciones en tres niveles: individual, porque la ausencia de una adecuada adherencia limita marcadamente los beneficios terapéuticos y favorece la aparición de resistencias en cada caso tratado; a nivel de la comunidad, ya que los virus

resistentes pueden transmitirse por todas las vías de contagio de la infección y, finalmente, económicas/estado, pues el empleo inadecuado de los ARVs conlleva a un gasto claramente ineficiente y aumento de inversión por parte del estado.

La adherencia subóptima es un problema común, que se incrementa a medida que avanza el tiempo de tratamiento y se ha determinado que al menos un tercio de los pacientes pierden dosis durante periodos cortos de seguimiento (<3 días).

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que estudian las variables que permiten predecir la adherencia. Sin embargo, existen muchas limitaciones que hacen difícil generalizar los resultados de los diferentes estudios: el método utilizado para medir la adherencia, los factores evaluados, la población estudiada y el diseño del estudio.

En la mayoría de los estudios, los factores estudiados pueden clasificarse en cuatro grandes grupos:

- Factores relacionados al paciente.
- Factores relacionados con la enfermedad.
- Factores relacionados con el medicamento o esquema de ARVs.
- Factores relativos a la relación médico-paciente o al sistema de salud que provee los servicios.

Las razones más frecuentemente señaladas por los pacientes para la falta de cumplimiento del tratamiento incluyen: olvido, estar ocupado, haberse quedado dormido, efectos adversos y estar deprimido. Igualmente la complejidad del régimen escogido y el número de tabletas son razones señaladas para la no adherencia. Otros factores como la violencia doméstica y la discriminación por género o raza han sido determinados en algunos estudios. Las variables como la edad, el sexo, la raza o el nivel educativo parecieran incidir con poca trascendencia en la adherencia, de acuerdo con la evidencia de la mayoría de los trabajos publicados.

Para realizar el seguimiento y la medición de la adherencia al TARV se requiere un método altamente sensible y específico, que permita una medición cuantitativa y continua, fiable, reproducible, aplicable en diferentes situaciones, además de ser rápido y económico. Dentro del contexto de seguimiento rutinario, se recomiendan métodos viables, adaptados a las realidades del hospital y lo más universalmente aplicables. Un mínimo aceptable podría ser la combinación de un cuestionario validado con el registro de dispensación de los ARVs por el Servicio de Farmacia.

Antes de iniciar el tratamiento, el médico debe asegurarse que el paciente está dispuesto a tomarlo, esto puede tomar varias visitas. Debe educarse al paciente acerca de los objetivos del TARV. Igualmente debe explicársele la importancia de la adherencia y de realizar un plan de dosificación en relación a sus actividades diarias, relación con las comidas, hora de dormir, etc, así como también promover el uso de elementos de ayuda para recordar el cumplimiento del tratamiento (relojes, alarmas, calendarios, pastilleros).

Los regímenes de tratamiento a utilizar que requieren condiciones especiales de ayuno o que se encuentran relacionados con las comidas requieren discusión con el paciente y en lo posible deben ser adecuados a su ritmo de vida y sus actividades diarias.

El paciente debe ser informado de los posibles efectos adversos relacionados a su esquema de TARV y debe ofrecérsele instrucciones acerca de su manejo y donde acudir en caso de que ocurran. En pacientes de bajo nivel cultural puede ser necesario realizar dibujos y esquemas para facilitar la comprensión de dicha información. Educar a familiares y amigos en todo lo relativo al tratamiento e involucrarlos en la adherencia, puede ser de utilidad.

La incorporación de equipos de apoyo (especialmente enfermeras y psiquiatras/psicólogos) debe hacerse cuando esto sea posible, para realizar el reforzamiento de la adherencia y su monitorización mediante contacto directo con el paciente. El profesional de enfermería debe centrar su participación en el apoyo al paciente, deberá dirigirse a informar, concentrándose en las dudas surgidas en la consulta médica y utilizando la consejería como herramienta de trabajo, y detectar precozmente al posible incumplidor, planificando con el equipo asistencial las estrategias de intervención.

Tabla 45. Causas de incumplimiento al TARV y posibles estrategias para mejorar la adherencia.

| Causas potenciales de incumplimiento | | Posibles intervenciones |
|---|--|---|
| Factores sociales, económicos, educativos | Falta de apoyo social y/o familiar. Escasos recursos. | Buscar alianza con familiares y amigos. Conocer necesidades sociales. Participación en organizaciones comunitarias. Educación, explicaciones claras y comprensibles sobre VIH/SIDA y TARV. |
| Factores del equipo asistencial (médicos tratantes especialistas en VIH) | Falta de recursos. Atención masificada e impersonal. Ausencia de coordinación entre diferentes servicios de apoyo a la asistencia. Insuficiente formación en TARV. Falta de accesibilidad. Deficiente formación en relación personal sanitario-paciente. | Accesibilidad y continuidad de la asistencia. Equipo multidisciplinario. Darse tiempo para explicarle al paciente sobre su enfermedad y TARV. Formación médica sólida en TARV y en atención al paciente. Mejorar relación médico-paciente. Plantear terapia directamente observada solo si es necesario (ejm en Prisiones). |
| Factores relacionados con el TARV | Efectos adversos, tamaño de las unidades, número de dosis diarias. Intrusividad en la vida del paciente. Falta de adaptación a las necesidades y actividades diarias del paciente. | Acceso al TARV. Simplificar el TARV. Individualizar tratamiento. Considerar Comorbilidades, interacciones medicamentosas. Informar con anticipación sobre los efectos adversos del TARV y su manejo. |
| 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/o abuso de drogas ilícitas. | Mejorar la relación médico-paciente. Fomentar la percepción de indicadores de la necesidad de TARV e informar sobre riesgos y beneficios. Asociar las tomas con actividades cotidianas. Técnicas especiales y ayudas para el cumplimiento. Información oral y escrita. Verificar comprensión. Referir para intervención psicológica en áreas disfuncionales o intervención psiquiátrica si se detecta patología psiquiátrica. |

En el 2008, se realizó un estudio sobre el perfil del paciente con VIH y su adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) en Venezuela que fue reconocido por OPS por ser una de las experiencias en Adherencia ARV más exitosas de Latinoamérica en 2019. Teniendo como objetivos: recolectar información sobre el perfil de los pacientes con VIH del país, principales características del TARV cumplido, grado de adherencia y razones de apego inadecuado. Para llevar a cabo esto, se revisaron las principales encuestas de Adherencia validadas. Se diseñó una y se distribuyó en el país. Se estimó muestra y los pacientes fueron seleccionados al azar. Las encuestas fueron luego revisadas realizándose tablas y gráficos. Las principales causas referidas fueron: el olvido 48%, no tener disponibilidad de ARVs 25%, estar ocupado al momento de dosis 19% y efectos adversos 12%. 13% señaló que no cumplen TARV al sentirse mal y fines de semana, respectivamente. Estas consideraciones y otros resultados (correlacionando con cuestionarios de SMAQ, Morinsky o el Simplificado), la adherencia al TARV en el país en 2008 fueron entre 65-84%.

ADHERENCIA EN PACIENTES CON TRASTORNOS DEPRESIVOS Y EN USO DE DROGAS ILÍCITAS

Los avances en el TARV, han causado un notable descenso en la morbilidad y mortalidad asociada al VIH; Sin embargo, una alta adherencia al TARV es necesaria para el éxito de la terapia y es clave para lograr la supresión viral y prevenir la emergencia de resistencia.

Como ya referimos hay factores y conductas asociadas a una adherencia inadecuada, entre ellos están: Trastornos psiquiátricos mayores no tratados, mala relación médico-paciente, consumo activo de sustancias ilícitas.

Pueden afectar frecuentemente la adherencia y deben descartarse y abordarse antes del inicio del TARV, los siguientes: situaciones de stress no resueltas, depresión y baja motivación para seguir el tratamiento indicado.

Los pacientes pueden sentirse motivados a seguir adecuadamente el TARV, si consideran que es oportuno y pertinente hacerlo. Esto suele ocurrir cuando las personas asocian la adherencia al

tratamiento con consecuencias positivas relacionadas con su estado de salud; por ej. Cuando perciben una mejoría física o psicológica, o cuando esto les genera elogios y muestras de afecto de personas de su entorno social. Por tanto, en la medida en que una persona VIH experimente bajos niveles de estrés y depresión y se encuentre altamente motivada, aumenta la probabilidad de que logre la toma adecuada de medicamentos y abandone el uso o consumo de alcohol y/o drogas.

Si los niveles de estrés o de depresión son elevados, o la persona no se siente motivada, aumentará la probabilidad de que no cumpla el tratamiento.

Según criterios de la cuarta revisión del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV) las patologías psiquiátricas observadas con más frecuencia en pacientes con infección por VIH:

- Depresión mayor.
- Trastorno bipolar.
- Trastornos de la personalidad.
- Consumo de drogas.
- Trastornos del ánimo.

Objetivos del tratamiento antidepresivo:

- Conseguir que el paciente tome de forma continuada la medicación y a las dosis indicadas. Se recomienda comenzar con dosis bajas e incrementarlas lentamente, para minimizar los efectos adversos.
- Cuando se decida iniciar o reiniciar (o cambiar) el TARV, deberán tenerse siempre presente las posibles interacciones de los diversos antirretrovirales, con los antidepresivos.
- Los pacientes con trastornos bipolares pueden experimentar episodios depresivos, pero también crisis de hipomanía o manía.

Algunos de los fármacos empleados en su tratamiento son litio, valproato, carbamacepinas y antipsicóticos, como haloperidol, flufenacina, resperidina u olanzapina. Todos ellos pueden tener EAs per se y además tener interacciones con los ARVs (ver anexo 3).

Algunos pacientes con SIDA pueden presentar un cuadro maniaco característico, conocido como "manía-sida", distinto en sus manifestaciones clínicas, evolución y tratamiento, y habitualmente se asocia con demencia-sida. Suele mejorar tras la administración de un agresivo TARV, además del tratamiento antipsicótico.

Los trastornos de la personalidad, también frecuentes en los pacientes seropositivos, pueden expresarse en dos categorías: extroversión e introvertido.

- Extroversión: en primer plano están sus sentimientos actuales y próximos, asociándose a abusos de drogas y actitudes impulsivas; priorizan, según su criterio y de forma impositiva, numerosas peticiones, provocando a menudo situaciones de caos social.
- Introvertidos: preocupación extrema por su futuro llegando a cuadros de obsesión, fobia o ansiedad. Estos pacientes son identificados como antisociales, personalidad límite o histéricos con relación a sus conductas. El tratamiento psiquiátrico puede ser difícil por su extrema vulnerabilidad y la falta de adherencia.

En pacientes politoxicómanos, el uso de benzodiazepinas es habitual, especialmente Alprazolam. La mayoría de los OTRNN e IP presentan interacciones, elevando los valores plasmáticos y el área bajo la curva de Alprazolam. El TARV en circunstancias de inestabilidad psicológica, pasará a segundo plano.

Deben mantenerse las mismas indicaciones de TARV que en el resto de los enfermos VIH positivos, sólo que con criterio algo más conservador, asegurándonos la estabilidad del trastorno psiquiátrico y la ausencia de interacciones farmacológicas, entre los antirretrovirales y psicotrópicos. Criterios aún más conservadores, deberían aplicarse en aquellos casos en los que se plantee una reintroducción del tratamiento, tras un abandono, o el cambio, tras un fracaso.

La suspensión del TARV en pacientes con trastornos psiquiátricos no controlados y/o asociados a

falta de adherencia terapéutica, podría ser una opción que debe valorarse detenidamente. Es necesario simplificar en lo posible los regímenes de TARV. Un número menor de dosis (1 o 2 veces al día) y un número menor de comprimidos mejoraría la adherencia.

No se han encontrado en la bibliografía consultada trabajos que demuestren qué pauta de TARV es la ideal en estas situaciones. Es aconsejable en estos casos contar con la colaboración de un familiar próximo e iniciarlo en forma de tratamiento directamente observado, pasando más adelante a un régimen de libre autoadministración. Deberían manejarse con cuidado las posibles interacciones entre los IP con los psicótropos que tome el paciente. El efavirenz (EFV) debería ser indicado con prudencia, aunque existen publicaciones que avalan su aceptable tolerancia en enfermos psiquiátricos.

El TARV en pacientes adictos a drogas es complejo y el elevado porcentaje de pacientes VIH, adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y/o politoxicómanos; su frecuente comorbilidad con VHC, trastornos psiquiátricos, etc., y por el hecho de incidir particularmente en jóvenes de clases sociales bajas, con escasos recursos económicos, en ocasiones con estructuras familiares desarraigadas o inexistentes, que con frecuencia han pasado por prisión, complica el tratamiento de estos enfermos, sobre todo cuando se asocian varios de estos factores o alguno de ellos, es especialmente grave; es aquí donde habrá que diseñar estrategias especiales de actuación para poder planificar un TARV que sea eficaz y que el enfermo pueda llegar a cumplir. En diversos estudios se ha analizado el uso de antirretrovirales en ADVP en la práctica clínica, y el peso específico de las distintas variables que pudieran influir en la adherencia. En general consideran que el consumo activo de drogas es una posible variable de no adherencia, pero, por el contrario, los pacientes ADVP en programas de mantenimiento (con metadona) muestran una adherencia al TARV similar a la de pacientes no ADVP con equivalentes índices de respuesta virológica. Además, especifican que factores como el sexo, la raza, el bajo nivel socio-cultural o una historia pasada de consumo de drogas no son realmente predictores de mala adherencia; del mismo modo que un alto nivel socio-económico y educacional, y la ausencia de antecedentes de consumo de drogas, tampoco son predictores de buena adherencia.

No se encuentran en la bibliografía trabajos que sustenten recomendaciones en los casos de comorbilidad (social y psiquiátrica) y situaciones extremas: grave marginación social y pobreza extrema. El TARV tiene un efecto positivo sobre diversos problemas neuropsiquiátricos frecuentes en pacientes con VIH, como el deterioro cognitivo, observándose mejorías en la concentración, memoria, motricidad fina y velocidad de procesamiento mental, después de 3 años de tratamiento; esto pudiera ser debido a la reducción de la carga viral a nivel del SNC. Diversos estudios han sugerido el efecto positivo del TARV en los pacientes deprimidos, lo cual refuerza la necesidad de comenzar el mismo lo antes posible, en este tipo de pacientes, debiendo tenerse en cuenta que el TARV, por sí solo, no trata la depresión, ésta es una enfermedad grave, que requiere un tratamiento concomitante al de la infección por el VIH.

Entre los múltiples factores que intervienen en la adherencia están las características psicosociales del paciente como algo muy importante para lograr el éxito del tratamiento. Por eso se recomienda que como el inicio del TARV no es urgente en los pacientes con infección crónica, se debe preparar al paciente, identificar y corregir las causas que puedan limitar la adherencia. Si el paciente no está preparado es mejor retrasar el inicio del TARV.

Es importante señalar que la atención del paciente es multidisciplinaria y es necesario contar con el apoyo de un excelente grupo de consejería, de psicología y de psiquiatría, después de ser evaluado por todos ellos considerar de si ya está preparado para recibir su terapia antirretroviral y lograr una excelente adherencia y una vez que comience debe reunirse con la consejera cada 15 a 30 días para evaluar su adherencia al inicio de su terapia.

Tabla 46. Trastornos psiquiátricos más frecuentes en pacientes VIH.

| ENTIDAD | ETIOLOGIA | SINTOMATOLOGIA | TRATAMIENTO |
|-------------------|--|--|---|
| Ansiedad | Falta de adaptación, nueva situación, remisión. | Temor, preocupación, inquietud, ansiedad, insomnio. | Psicoterapia de apoyo, benzodiacepinas, alprenzolan, loracepan, (por poco tiempo) |
| Depresión | Falla de adaptación a la nueva situación. | Tristeza, llanto, desanimo, sentimiento de culpa, insomnio, hipersomnia, apatía, desinterés, irritabilidad. | Psicoterapia de apoyo, benzodiacepinas, alprenzolan, loracepan, (por poco tiempo) |
| Depresión mayor | Independientemente del diagnóstico del VIH y del ambiente. | Se presenta 18% en sida, 9% en VIH, tristeza, astenia, llanto, pesimismo, enlentecimiento, psicomotor, déficit de concentración, insomnio, hipersomnia, culpa, desesperanza, ideación autolítica, ansiedad. | Valorar posible hospitalización, Soporte psicológico y socio-familiar, Mejorar estado físico, Si no hay respuesta en 2 semanas iniciar tratamiento farmacológico, Metilfenidato, Antidepresivo, Fluoxetina, Sertralina, Fluvoxamina, Antidepresivos, tricíclicos. |
| Delirium | VIH | Deterioro cognoscitivo, disfunción motora, cambio de conducta, déficit de concentración y déficit de memoria reciente, apatía, pérdida de memoria, alteraciones del lenguaje, espasticidad, afasia, incontinencia del esfínteres curso progresivo. | Tarv, en 2 meses iniciar metilfenidato, abordaje psicosocial, antipsicóticos, atípicos. |
| Psicosis reactiva | Estrés, Efecto neurotrófico del VIH | Alteración de conducta del lenguaje, Ideas delirantes. | Resperidina, Neurolepticos. |
| Manía | Primoinfección por VIH, tóxica, abuso de drogas, esteroides a altas dosis, descompensación de trastorno bipolar. | Eufórico, Irritabilidad, verborrea Hiperactividad, Insomnio. | Neurolípticos, Carbonato de litio, Anticonvulsivantes. |

PROFILAXIS PRE- EXPOSICIÓN (PrEP)

Se ha incluido este tema en vista de estudios crecientes y la necesidad, pero no se considera como norma en el consenso.

La Profilaxis Pre-exposición (PrEP) es una estrategia de prevención de la infección por VIH que consiste en el uso de antirretrovirales (ARVs) para proteger a las personas de adquirir la infección. Esta estrategia, las personas deben tomar los medicamentos antes de exponerse al VIH, con la expectativa de bajar el riesgo de infección.

Existen tres estudios que demuestran la eficacia de la PrEP: el estudio iPrEx, Partners PrEP y el estudio TDF2. Por otra parte, se han publicado dos, FemPrEP y VOICE (tenofovir), que no demostraron esta eficacia.

En el estudio iPrEx se pidió a una población de hombres que tienen sexo con hombres, en situación de riesgo de adquirir el VIH, que tomaran, de forma diaria, un comprimido de tenofovir/ FTC o un placebo. Se encontró que una escasa minoría de los participantes realmente tomó el tratamiento por siete días a la semana. Se examinaron los niveles del fármaco en las muestras de sangre almacenadas, tanto de los participantes que se infectaron como de los que no. Además, se compararon los resultados con los datos de otro estudio en el que se identificaron las concentraciones típicas de fármaco cuando se había tomado tenofovir dos, cuatro o siete veces a la semana.

Estos datos se emplearon para determinar qué niveles de medicamento ofrecen protección frente a la infección. Se calculó que los participantes que adquirieron el virus habían tomado menos de una dosis de tenofovir a la semana. En promedio, las personas que no se infectaron habían recibido unas tres dosis semanales. Se determinó que la toma de cuatro dosis a la semana de tenofovir redujo el riesgo de infección en aproximadamente el 96%.

El estudio TDF2 examinó el uso de PrEP para infección por VIH entre adultos heterosexuales de ambos sexos en Botswana, Gaborone y Francistown. Comenzó como un estudio de seguridad y adherencia, sin embargo, dada la alta eficacia en la prevención de infección en este grupo, se elaboraron conclusiones de eficacia, aun cuando ocurrieron algunas infecciones en la población del estudio

En el estudio FEM-PrEP se había descubierto que la administración oral de tenofovir/emtricitabina [FTC] a la población femenina sin VIH para prevenir la infección resultó completamente ineficaz, al no encontrarse ninguna diferencia en la incidencia del virus entre las mujeres que tomaron el fármaco y las que recibieron un placebo.

A pesar de que las participantes afirmaron haber tomado los comprimidos el 95% de las ocasiones en que correspondía y que el recuento de pastillas apuntaba a una adhesión del 85%, el análisis de las muestras de sangre arrojó que entre las mujeres que tomaron tenofovir/ FTC y no se infectaron, el 38% presentaba un nivel detectable de fármacos en sangre, mientras que este porcentaje se redujo al 21% entre las que adquirieron el virus.

En el estudio Partners PrEP los resultados fueron mejores, encontrando que tuvo una eficacia del 73% a la hora de prevenir la transmisión del VIH entre parejas heterosexuales serodiscordantes. Los datos de este estudio evidencian que entre el grupo de personas que no se infectó, el 82% mostraba unos niveles detectables de fármaco en sangre, mientras que sólo el 30% de las personas que sí se infectaron tenían concentraciones detectables de los antirretrovirales.

Se cree que existen importantes diferencias en las poblaciones participantes en estos dos ensayos y que los factores sociales pueden influir sobre el nivel de adherencia. Todos los hombres y mujeres participantes en el estudio Partners PrEP se encontraban en una relación estable con una pareja serodiscordante y la calidad de dicha relación afectó el grado de adherencia a la profilaxis.

PROFILAXIS POST- EXPOSICIÓN (PPE)

Se ha considerado en esta guía incluir este tema, dado que se actualizan los esquemas recomendados para la PPE. Sin embargo para una revisión más amplia se recomienda revisar los documentos Normas de bioseguridad y manejo de accidentes ocupacionales y de manejo del Abuso sexual agudo, publicado por el PNSIDA/ITS- Venezuela en el 2007.

PROFILAXIS POST- EXPOSICIÓN OCUPACIONAL O LABORAL (PPE ocupacional o laboral)

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Exposición del trabajador de salud (TS) a sangre y fluidos corporales, que lo coloca a riesgo de adquirir el VIH. El término TS se refiere a médicos, personal de laboratorio, odontólogos, enfermeras, estudiantes, personal de mantenimiento y limpieza y en general toda aquella persona directamente relacionada con la atención de pacientes. Y que como parte de sus actividades, estas personas tienen contacto con sangre u otros fluidos biológicos potencialmente infectantes con el VIH.

Tipos de exposición

- Parenteral: la cual incluye: Percutánea por punción, heridas o laceraciones con aguja o instrumento cortante contaminado con sangre u otro fluido corporal (riesgo 0,3%); exposición de mucosas (sobre todo oral – conjuntival) a fluidos corporales (con riesgo 0,06%), y contacto de piel no intacta con sangre u otro fluido corporal (riesgo desconocido).
- Cutánea: contacto directo de piel sana con sangre o fluidos corporales.

DEFINICIÓN DE RIESGO

Exposición parenteral:

- Exposición parenteral profunda por punción o instrumento cortante contaminado con sangre u otros fluidos corporales, aguja proveniente de arteria o vena, sangre visible en el instrumento, fuente conocida con VIH, enfermedad avanzada de la fuente: RIESGO ELEVADO, REQUIERE PROFILAXIS.
- Otros factores: CV de la fuente elevada, no haber utilizado guantes durante la exposición, accidente con aguja perforada: AUMENTO DEL RIESGO, REQUIERE PROFILAXIS.
- Líquidos corporales de riesgo elevado: sangre, secreción vaginal, u otros líquidos corporales contaminados con sangre: REQUIERE PROFILAXIS.
- Líquidos corporales de riesgo posible: líquido cefalorraquídeo, sinovial, amniótico, peritoneal, pleural, articular. REQUIERE PROFILAXIS.
- Líquidos corporales sin riesgo: saliva, sudor, orina, heces, lágrimas. NO REQUIERE PROFILAXIS SI NO HAY SANGRE VISIBLE.

Exposición cutánea:

- En general no se considera riesgo en este tipo de exposición: SIN RIESGO NO REQUIERE PROFILAXIS.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL TS

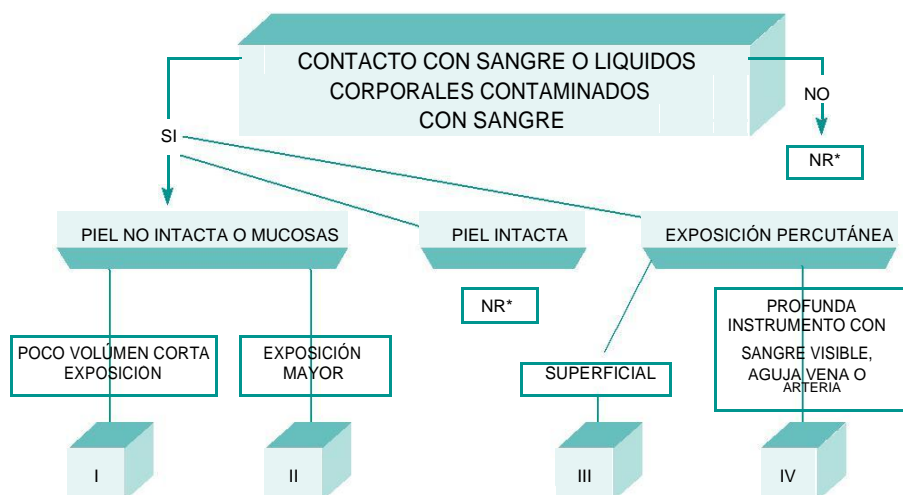
- Lavado inmediato del sitio expuesto con agua y jabón o solución estéril.
- Asistir inmediatamente al servicio encargado de atender los accidentes laborales en su centro de trabajo, para evaluación por el Infectólogo o especialista encargado, quien tomará la conducta pertinente en relación a la necesidad de PPE.

- Reportar el accidente al Programa Nacional SIDA/ITS (ficha de reporte conocida avalada por el MPPS) y recibir profilaxis cuando esté indicada, idealmente durante las siguientes 2 horas a la exposición y máximo durante las primeras 72 horas.
- Realizar seguimiento del ELISA para VIH en el momento del accidente, a las 6 semanas y a los 3 y 6 meses.
- En caso de desconocerse el estatus serológico de la fuente, solicitar de inmediato la realización del ELISA para VIH. Si la fuente resulta negativa y no se sospecha infección aguda no se indicará profilaxis o se suspenderá. Si la fuente resulta positiva se mantendrá el esquema de profilaxis escogido por 4 semanas. En caso de que la fuente sea desconocida se mantendrá la PPE por 4 semanas.
- Si el TS no ha sido vacunado para el VHB, se recomienda vacunar (se recomienda revisar la Reglamentación técnica sobre PPE, PNSIDA/ITS, 2007).
- Uso de preservativos y no donar sangre por seis meses.
- El seguimiento debe ser mínimo de seis meses, durante los cuales se realizarán evaluaciones clínicas y determinación de anticuerpos contra el VIH: una basal inmediatamente después de la exposición y posteriormente a las 6, 12 y 24 semanas. A las dos semanas del inicio de la PPE se hará una evaluación de la toxicidad de los ARV, que consistirá en examen físico, hematología completa, química sanguínea y perfil hepático.
- Notificar inmediatamente si presenta síntomas de SRA. Deben explicársele los posibles síntomas (considerados previamente) y en ese caso se realizará CV o PCR para VIH.
- En caso de efectos adversos relacionados con la medicación, debe acudir a consulta para el manejo de los mismos, en ningún momento se debe suspender la profilaxis sin consultarle al médico.
- Recomendar el uso de las precauciones universales para la prevención de exposición a líquidos y fluidos corporales.

INICIO DE LA PPE

Se recomienda realizar una evaluación de la intensidad del riesgo del accidente ocupacional, a continuación se presenta un algoritmo (ver Gráfico 4) para identificar en cada caso la severidad de la exposición.

Gráfico 4. Severidad de la exposición/PPE

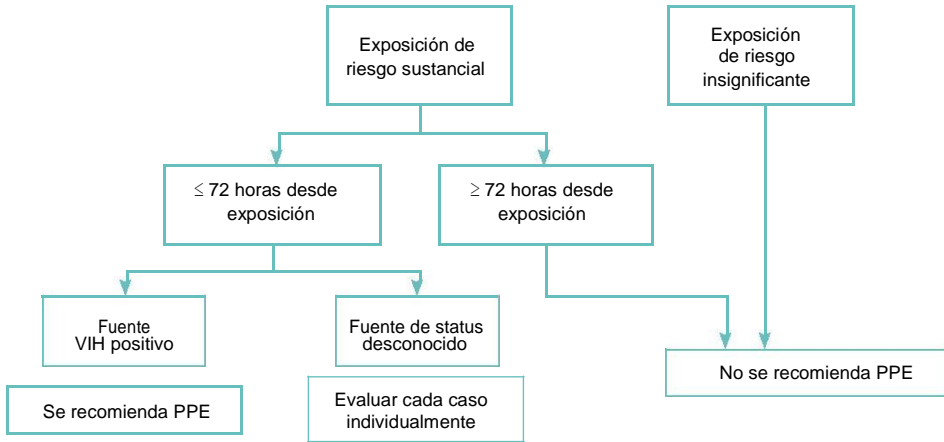


*NR= no requiere profilaxis

SEVERIDAD I: Profilaxis con régimen básico. SEVERIDAD II: Profilaxis con régimen ampliado. SEVERIDAD III: Profilaxis con régimen básico o ampliado. SEVERIDAD IV: Profilaxis con régimen ampliado.

La selección del esquema indicado para la PPE se basa en la evaluación del riesgo de transmisión de la infección por el VIH después de la exposición. (Ver grafico 5).

Gráfico 5. Evaluación del riesgo de transmisión de VIH después de la exposición



Exposición de riesgo sustancial al VIH

Exposición de vagina, recto, ojos, boca u otras membranas mucosas, piel no intacta o contacto percutáneo con sangre, semen, secreciones vaginales o rectales, leche materna o cualquier fluido corporal visiblemente contaminado con sangre, proveniente de fuente conocida VIH positivo.

Exposición de riesgo insignificante

Exposición de vagina, recto, ojos, boca u otras membranas mucosas, piel no intacta o contacto percutáneo con orina, secreción nasal, saliva, sudor o lagrimas si no están visiblemente contaminados con sangre, independientemente del estatus serológico de la fuente.

En caso de recomendarse el uso de PPE, en la mayoría de casos se requerirá un esquema de solo dos fármacos, generalmente ITRN, esquema que se ha denominado “básico”. La adición de un tercer fármaco, como un IP, esquema “ampliado o extendido” debe plantearse sólo en los casos de alto riesgo de transmisión del VIH fuente con sida, aguja proveniente de vena o arteria, pinchazos profundos (ver Tabla 25).

Se debe realizar prueba rápida cuando este disponible para ayudar en la decisión del inicio de PPE

Tabla 47. Esquemas de ARVs o Regímenes para PPE

| RÉGIMEN O ESQUEMA | DROGAS ARVs | DOSIS |
|--|----------------|---|
| BASICO | 2 ITRN | |
| PREFERIDO | TDF + FTC | 300 mg OD + 200 mg OD |
| ALTERNATIVAS | AZT + 3TC | 300 mg BID + 150 mg BID |
| AMPLIADO (EXTENDIDO) | 2 ITRN + IP/r | |
| CON IP: PREFERIDO | 2 ITRN + LPV/r | TDF/FTC o AZT/3TC + 400 mg/100 mg BID |
| ALTERNATIVAS DE IP | ATZ/r | 300/100 mg OD (ATZ/r) |
| ALTERNATIVA ITRNN (en caso de contraindicación para el IP) | EFV | No se indicará en el 1er Trimestre del Embarazo |

Fuente: Tomado con algunas modificaciones del “Documento de reglamentación técnica sobre procedimientos de Bio seguridad para la prevención del Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH), Hepatitis B/C y conducta del trabajador de salud ante una exposición con sangre y/o fluidos corporales en Venezuela.” Programa Nacional de SIDA/ITS. 2007. Autores (orden alfabético): Carvajal, Hernández, Matos y col.

*En aquellas exposiciones en donde se sospeche o se compruebe resistencia del VIH a los ARVs disponibles en los esquemas anteriormente propuestos se indicaran drogas alternativas de acuerdo al caso y se requerirá la consulta del especialista en el área y aprobación del PNSIDA/ITS.

Tabla 48. Exámenes de laboratorio recomendados para el control postexposición

| PRUEBA | DURANTE EL TRATAMIENTO | | DURANTE EL SEGUIMIENTO | | |
|--|------------------------|-----------|------------------------|--------|--------|
| | Basal | Síntomas† | 4-6 sem | 12 sem | 24 sem |
| Elisa HIV | Si | Si | Si | Si | Si |
| Hematología Función renal y hepática | Si | Si | No | No | No |
| Carga viral | No | Si | No | No | No |
| Anti-HBs | Si‡ | No | No | No | No |
| HBsAg | Si‡§ | No | No | No | No |
| Anticuerpos HCV | Si | No | Si | Si | Si |
| ARN HCV | No | Si | Si | Si | Si |
| VDRL y otras ITS | Si | Si | No | Si | No |

En pacientes que reciben AZT/3TC se debe solicitar hematología completa y pruebas hepáticas a las 2 semanas de tratamiento, independientemente de la aparición o no de síntomas

Los esquemas que incluyen TDF/FTC tienen pocos efectos adversos, se solicitará creatinina o pruebas hepáticas en caso de aparición de síntomas

La adición de un IP reforzado debe ser seguido con pruebas hepáticas, glicemia o ambos, según síntomas. Se deben medir anticuerpos Anti-HBs, antígeno de superficie de hepatitis B y HCV.

† Signos o síntomas de efectos tóxicos: (erupción, náuseas, vómitos, o dolor abdominal) o de seroconversión VIH (fiebre, fatiga, adenomegalias, erupción, úlceras orales o genitales).

‡ Si ambos son negativos, se debe iniciar y completar la vacunación contra la hepatitis B.

§ Si el paciente es HBsAg-positivo, se debe seguir con control mensual de pruebas hepáticas aún después de terminada la profilaxis, si esta incluye containing tenofovir, lamivudina, o emtricitabina.

La determinación del ARN HCV puede identificar seroconversión temprana, con el fin de instaurar un tratamiento temprano para así mejorar el pronóstico.

VDRL, muestras de exudado uretral y rectal para gonorrea y Chlamydia, muestra de exudado faríngeo para gonorrea deben ser realizados según los hábitos sexuales del paciente y el tipo de exposición al VIH.

PROFILAXIS POSEXPOSICIÓN NO OCUPACIONAL (PPE)

Definición

Es la exposición a fluidos corporales potencialmente infecciosos como sangre, semen, secreción vaginal, secreción rectal u otros fluidos con sangre visible en situaciones no relacionadas al trabajo laboral en salud y en la exposición perinatal.

Estas situaciones pueden ser: sexo consensuado, compartir agujas en usuarios de drogas, transfusiones y sexo oral, mordeduras humanas.

Se debe insistir dar la PPE antes de las 72 horas ya que los diversos estudios demuestran que el virus llega al nódulo linfático dentro de los 2 días de la exposición y se disemina al torrente sanguíneo a los 5 días.

Debido a que la PPE no es 100% efectiva en prevenir la transmisión y porque esta medicación tiene ciertos riesgos por efectos adversos y toxicidad severa, solo se debe usar en exposición no frecuente.

Gráfico 6. Algoritmo para evaluar la exposición no ocupacional al VIH y posible tratamiento.

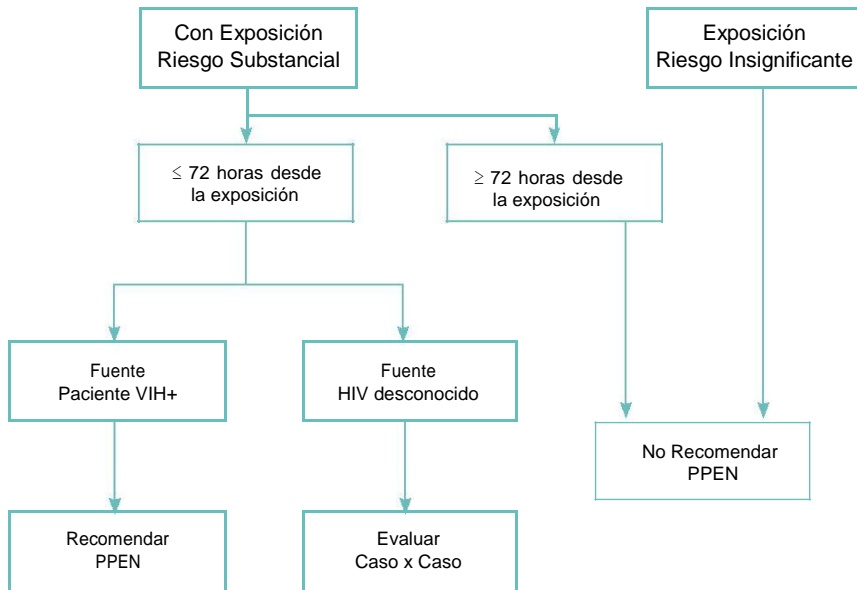


Tabla N° 49

| ESTIMACIÓN DEL RIESGO PARA TRANSMISIÓN CON PERSONAS VIH | |
|---|---|
| Tipo de exposición | Estimación de Riesgo |
| Compartir agujas | 0,67 % (1 en 150) |
| Coito anal receptivo | 0,5 a 3 % (1 en 200 / 6 en 200) |
| Coito vaginal receptivo | 0,1 a 2 % (2 en 1000) |
| Coito anal insertivo | 0,65 % (1 en 1500) |
| Coito vaginal insertivo | 0.05 % (1 en 2000) |
| Sexo oral con eyaculación | Datos contradictorios, se considera riesgo bajo |

Tabla N° 50. Esquema recomendado para la PPE

| NRTI (1) | IP(2) | NNRTI(2) |
|--|--|-----------|
| Tenofovir\Emtricitrabina o Zidovudina\Lamivudina | Lopinavir\ritonavir o Atazanavir\ritonavir | Efavirenz |

Nota: (1) Esquema básico.

(1+2) Esquema ampliado basado en IP/r preferiblemente, sino en ITRNN.

Se debe estar atento con la seroconversión de la persona que esté tomando PPEn, siendo sus síntomas y signos: fiebre, linfadenopatías, faringitis, mialgias, artralgias, diarrea, cefalea, hepatoesplenomegalia, síntomas neurológicos. Si esto ocurre se debe realizar un TR antes de indicar TARV.

Recomendaciones.

- Iniciar la PPEn dentro de las 2 horas y no más de 36 horas después de la exposición.
- Debe darse la PPEn por 4 semanas.
- Se debe realizar la prueba serológica de VIH cada 3 meses por 1 año.
- Se debe realizar prueba de despistaje de otras ITS.
- Se debe tener disponible pruebas de embarazo.
- Se debe recomendar uso de anticonceptivos inmediatamente y advertir de las posibles interacciones medicamentosas.
- Se debe recomendar uso de condón o preservativo.
- No donar sangre por 6 meses.
- Se debe notificar posible toxicidad de la PPEn.
- Y lo más importante se debe insistir en iniciar una conducta que disminuye el riesgo.

PROFILAXIS POST EXPOSICIÓN DURANTE EL EMBARAZO

El embarazo no debe limitar el uso de PPEn, y se deben usar los mismos ARVs que se han recomendado.

Se le debe explicar a la mujer: 1) el beneficio o riesgo potencial para ella y su feto de la PPEn, 2) y advertir a la mujer que ha estado expuesta al VIH no darle lactancia al niño por 6 meses después de la exposición.

Tabla N° 52. Antiviral que debe evitarse en PPEn en embarazo

| Medicamentos | Toxicidad |
|------------------------------|-----------------|
| Efavirenz (PRIMER TRIMESTRE) | Teratogenicidad |

En la mujer embarazada se tiene que hacer un seguimiento muy estricto para poder observar la aparición del SRA.

Tabla N° 53. **Profilaxis en Abuso sexual Agudo**

| PREVENCIÓN DE VIH Y OTRAS ITS | TIPO DE INTERVENCIÓN | PREVENCIÓN ESPECÍFICA | | |
|--|----------------------------|--|----------------|---------------------|
| | | ITRN | IP | ITRNN (alternativo) |
| VIH | Profilaxis Antirretroviral | TDF/FTC o Alternativas AZT+3TC | LpV/r o ATZI/r | EFV |
| | | | | |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Treponema pallidum</i> | Antibioticoterapia | Ceftriaxone (500 mgs IM)* *Dosis recomendada de 125 mg, no la disponemos | | |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | Antibioticoterapia | Azitromicina (1 gr) o Doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 7 días** (excepto en embarazadas) | | |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> | Antibioticoterapia | Metronidazol 2grs VO dosis única | | |
| | | | | |
| Hepatitis B | Inmunización | Vacuna anti hepatitis B | | |
| Tétanos | | Toxoide tetánico | | |

Prevención de la Transmisión de VIH con TARV

El TARV puede disminuir la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes. Bien es conocido que niveles plasmáticos bajos de CV se han relacionado con bajos niveles de CV en secreciones genitales.

La disminución de la CV se ha asociado con una disminución de la transmisión heterosexual de la infección, por esta razón el TARV podría disminuir la transmisión sexual por la disminución de la CV en las secreciones genitales.

Los estudios observacionales han demostrado ahora que el inicio del TARV para pacientes con parejas seronegativas pueden disminuir sustancialmente la transmisión de la infección por VIH. En un estudio realizado en Zambia se observó una tasa de infección del 0.7-3.4% entre los que estaban en tratamiento comparados con los que no recibieron tratamiento, lo cual representó una disminución del 80%.

En el estudio HPTN052 se incluyeron 1763 parejas serodiscordantes primariamente heterosexuales, con parejas que tenían contajes de linfocitos T CD4 que estaban entre 350 y 550 células/mm³ agrupados en dos ramas, el primero a recibir TARV desde el diagnóstico y la otra rama al tener descenso del contaje de linfocitos T CD4 por debajo de 250 células/mm³ con seguimiento durante 1.7 años en promedio. Un total de 39 transmisiones se observaron (incidencia de 1.2 por 100 personas-año, 95 % de IC); de estos 28, estuvieron virológicamente ligados a la pareja seropositiva (incidencia de 0.9% por 100 personas-año, 95% IC) de estas transmisiones solo 1 ocurrió en el grupo que inició TARV temprano (p < 0.001), concluyendo que el inicio temprano del TARV redujo la transmisión sexual del VIH así como los eventos clínicos relacionados con la enfermedad, indicando

beneficios tanto personales como de salud pública con una disminución del 96% de la transmisión del VIH entre las parejas seronegativas de los que recibieron terapia temprana. Otro estudio, demostró una disminución del 92% de transmisibilidad del VIH entre parejas serodiscordantes en Africa, comparando las que recibieron TARV con las que no la recibieron ($p < 0.004$). Estudios anteriores habían demostrado un menor riesgo de infección por transmisión sexual entre las parejas que eran tratadas comparadas con las que no recibían tratamiento. Nuestra guía nacional de TARV, en su 4ta edición consideró estas observaciones.

En adición a los beneficios obtenidos en la prevención de la transmisión de la infección entre las parejas serodiscordantes también se han observado que el uso de TARV podría beneficiar a comunidades enteras como se demostró en un estudio realizado en San Francisco donde se observó una reducción significativa de la CV de la comunidad (definida como la media de pacientes infectados con VIH en 1 año) y la tasa de infecciones nuevas entre los diagnosticados para los años estudiados.

De lo anteriormente expuesto podemos concluir que el uso temprano y adecuado del TARV entre parejas serodiscordantes resulta en una disminución sustancial de la transmisión de la infección por VIH, debido a la disminución de la CV en plasma y secreciones genitales.

INMUNIZACIONES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH/SIDA

(INCLUYE NIÑOS, NIÑAS Y ADULTOS)

NIÑOS:

En los niños con VIH/SIDA el esquema de vacunación es prácticamente el mismo al de cualquier niño inmunocompetente, con algunas diferencias inherentes a la condición de inmunosupresión.

La inmunidad humoral y celular disminuye con la progresión de la infección por VIH, al igual que la capacidad para producir anticuerpos después de cualquier enfermedad o inmunización, por lo tanto se debe ofrecer la vacunación lo más temprano posible en el curso de la infección por VIH; deben ser vacunas inactivadas como difteria, tétanos y pertusis (DtaP o DPT), polio inactivada (IPV), *Haemophilus influenzae* tipo b y Hepatitis B. Para pacientes con avanzada inmunosupresión es preferible diferir la vacunación hasta que se comience el TARV para maximizar la inmunogenicidad de la vacuna. Las vacunas a virus o bacterias vivas (polio oral, vacuna tifoidea oral (TY21a)) NO deben ser ofrecidas de manera rutinaria.

A continuación se describen las vacunas recomendadas en niños y adolescentes con infección por VIH las disponibles en calendario nacional de vacunación están señaladas con asterisco:

Hepatitis B*:

- RN hijo de madre HbsAg negativo, debe recibir 2.5 ug de vacuna HB Recombivax o 10 ug de Engerix-B o Euvax. La segunda dosis: al mes de edad y la tercera dosis a los 6 meses de edad.
- RN hijo de madre HbsAg positivo, debe recibir 0.5 ml de Inmunoglobulina para Hepatitis B (HBIG) dentro de las 12 horas después del nacimiento simultáneamente con la vacuna de Hepatitis B según el esquema anterior.
- Niños y adolescentes quienes no han sido vacunados contra Hepatitis B durante la infancia, pueden comenzar el esquema en cualquier momento.

Difteria, Tétanos y pertussis (DtaP o DTP*, dTpa):

- Todo niño debe recibir esta vacuna según el esquema habitual, a los 2, 4 y 6 meses, con un refuerzo entre los 15-18 meses y entre los 4-6 años de edad. Una dosis de dTpa en el adolescente entre 11 a 12 años y Vacuna doble (toxoides tetánico y diftérico) cada 10 años y una dosis en la edad adulta, debe ser sustituida por la vacuna dTpa inmunizando contra tosferina además de tétano y difteria. Dado al aumento en el número de casos de tosferina en lactantes menores, se recomienda la vacunación de los adultos contactos de estos niños con vacuna dTpa, siendo esencial la vacunación de la madre en el puerperio inmediato o de la embarazada de más de 20 semanas de gestación si no se vacunó antes del embarazo.

Haemophilus influenzae tipo b*:

- Se mantiene el esquema habitual, a los 2, 4 y 6 meses. Refuerzo: entre los 15-18 meses. (Incluida en vacuna pentavalente).

Poliovirus Inactivado (IPV):

- Se mantiene el esquema habitual, a los 2, 4 y 6 meses, con refuerzo entre los 15-18 meses y 4 a 6 años. Esta vacuna la debe recibir el niño infectado con VIH, el niño expuesto hijo de madre VIH positiva con estatus indeterminado y los contactos de personas con VIH intradomiciliarios, no aplicándose vacuna de polio oral, ya que el virus vacunal puede ser excretado por las heces de quienes la reciben con el riesgo de polio paralítico asociado a vacuna.

Sarampión, Rubéola y parotiditis (trivalente viral)*:

- Debe ser administrada a los 12 meses de edad, a menos que esté severamente inmunocomprometido (menos de 15% de linfocitos T CD4). La segunda dosis debe ser ofrecida 4 semanas posteriores a la primera dosis, para poder inducir seroconversión lo antes posible. Si hay una epidemia de sarampión y la exposición es probable, la vacunación debe iniciarse entre los 6-9 meses de edad.

Virus de Influenza*:

- Se debe administrar anualmente, a todo niño infectado por VIH, niño expuesto hijo de madre VIH positiva mayores de 6 meses de edad y contactos intradomiciliarios, para reducir el riesgo de transmisión de influenza a pacientes sintomáticos VIH positivos.
- Si la edad del niño está entre 6 meses y ocho años y la va a recibir por primera vez, éste debe recibir dos dosis con separación de un mes y luego una sola dosis los años siguientes. La dosis para niños entre 6-35 meses es de 0.25 ml y para mayores de 3 años es de 0.5 ml. Hay evidencias de que esta vacuna puede aumentar transitoriamente la CV.

Vacuna Neumocócica:

- Considerando el elevado riesgo de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en esta población, es de suma importancia la vacunación contra dicha bacteria. Se debe iniciar con la vacuna de polisacáridos conjugados (VPC) a los 2, 4 y 6 meses con refuerzo entre los 12-15 meses y después de los 2 años aplicar la vacuna de polisacáridos 23 valente (VPP23) y revacunación a los 5 años. En niños entre 2-5 años que no han recibido ninguna dosis, aplicar 2 dosis de VPC y una dosis de VPP23 con intervalo de 2 meses entre las dosis (Ver tabla).

Tabla 54. Esquema de vacunación contra Neumococo para pacientes de alto riesgo

| EDAD | DOSIS PREVIAS | RECOMENDACIONES |
|----------------|---------------|--|
| Menos 24 meses | | 3 d VPC (6-8 s) 1d VPC a los 12-15 meses |
| 24 a 59 meses | 4 d VPC | 1 d VPC23 6-8 s de VPC 1 d VPP23 3-5 años d 1º VPP23 |
| 24 a 59 meses | 1 a 3 d VPC | 1 d VPC, 1 d VPP23 6-8 s de VPC, 1 d VPP23 3-5 a de 1º VPP23 |
| 24 a 59 meses | Ninguna | 2 d VPC(intervalo 6-8 semanas). 1 d VPP23 3-5 años de 1º VPP23 |
| Más de 5 años | Ninguna | 1 d VPC y a los 2 meses 1 dosis VPP23, repetirla a 55 años de 1º VPP23 |

Varicela:

- Aceptada sólo para niños asintomáticos y sin inmunosupresión severa (contaje de linfocitos T CD4 mayor de 15%). Deben aplicarse 2 dosis con diferencia de 3 meses entre ambas dosis, a partir de los 12 meses de edad.

Hepatitis A:

- Aplicarla en niños mayores de 1 año, dos dosis (día 0 y 6 meses).

BCG*:

- Aplicar a todos los niños al nacer si son asintomáticos y con contaje de linfocitos T CD4 mayor de 25%. Según recomendaciones de la OMS, en pacientes con infección por VIH que vivan en regiones de alta endemicidad para TB se puede aplicar la vacuna BCG, cuando existen garantías de suministro de TARV.
- Aplicar 1 única dosis desde RN hasta los 14 años.

Fiebre Amarilla:

- Aceptada sólo para niños asintomáticos y no inmunosuprimidos (contaje linfocitos T CD4 mayor de 25%), a partir de los 12 meses y en zonas epidémicas a partir de los 6 meses.
- Las vacunas que deben recibir los niños seronegativos que viven con un paciente infectado por VIH sintomático, diferentes al esquema habitual son IPV, MMR, Influenza y varicela.

Rotavirus*:

- No existe indicación formal sobre la aplicación de vacuna contra rotavirus en pacientes con infección VIH por estudios limitados, sin embargo considerando el impacto de la diarrea por rotavirus, particularmente en los niños menores de 1 año, este panel sugiere considerar su aplicación bajo estricto criterio de especialista, a los 2 y 4 meses de edad para la vacuna VR1 (disponible en calendario de vacunación nacional) y a los 2, 4, 6 meses de edad para la vacuna VR5 máximo hasta los 8 meses de vida, en pacientes sin inmunosupresión severa.

Meningococo:

- Vacuna conjugada contra meningococo C se recomiendan 2 dosis a los 2 y 4 meses. Vacuna conjugada tetravalente (Serogrupos A,C, Y y W135) a partir de los 2 años (o a la menor edad que se apruebe), se recomiendan 2 dosis con separación de 3 meses entre dosis y su aplicación en el adolescente.

INMUNIZACIÓN PASIVA EN NIÑOS INFECTADOS POR VIH

- Sarampión: Niños infectados por VIH sintomáticos expuestos al sarampión, deben recibir profilaxis con inmunoglobulina intramuscular (0.5 ml/kg, máximo 15 ml), sin importar si ha recibido o no la vacuna antisarampión. En niños asintomáticos, deben recibir inmunoglobulina (0.25 ml/kg). Los niños que han recibido Inmunoglobulina endovenosa (IGIV) dentro de las tres semanas de exposición, no requieren inmunización pasiva adicional.
- Tétanos: En el manejo de heridas clasificadas como propensas a infección por tétanos (tejido devitalizado, heridas gangrenosas o necróticas, lesiones por congelación, daños por aplastamiento o avulsión y quemaduras), los niños infectados con VIH deben recibir inmunoglobulina antitetánica sin importar su estado vacunal.
- Varicela: Los niños infectados por VIH susceptibles, expuestos al virus de varicela o al HZ deben recibir Inmunoglobulina Varicela Zoster (VZIG). Los niños que han recibido IGIV o VZIG dentro de las tres semanas de la exposición, no requieren inmunización pasiva adicional. Actualmente no disponemos en nuestro país de VZIG, por lo que IGIV podría ser una alternativa.

ADULTOS

El VIH puede modificar la eficacia y seguridad de la vacunación así como la susceptibilidad de los pacientes a la enfermedad para la cual la inmunización puede conferir protección. A medida que se produce el deterioro progresivo de la inmunidad tanto celular como humoral, disminuye la capacidad de producir anticuerpos específicos después de una infección o bien como respuesta a cualquier inmunización. Siguiendo este razonamiento, deben intentarse que las vacunaciones se hagan lo antes posible.

Como regla general, aquellos pacientes con contajes de linfocitos T CD4 menores de 200 células/mm³ muestran una respuesta menor a la vacunación antigripal, hepatitis B y A. Con contajes de linfocitos T CD4 menores de 100 células/mm³, generalmente no se recomienda la vacunación. En esos pacientes se pospone buscando primero una mejoría inmunológica con el uso de TARV.

Las vacunas con virus y bacterias vivas DEBEN EVITARSE en pacientes adultos con VIH. Estas incluyen: báculo de Calmette-Guérin (BCG), vacuna oral de la poliomielitis, vacuna oral de *S typhi* (Ty21a), vacuna del virus *Varicela zoster*, vacuna de la fiebre amarilla y la triple viral.

Debe hacerse hincapié en el interrogatorio acerca de inmunizaciones previas, considerando por parte del médico especialista la realización de determinaciones de anticuerpos específicos o la revacunación, en caso de ser necesario.

Tabla 55. Recomendaciones sobre vacunas en pacientes adultos infectados por el VIH

| VACUNA | INDICACIÓN | COMENTARIOS |
|---|--|--|
| Hepatitis B | Se recomienda en todos los pacientes que no demuestren inmunidad frente al virus (HBsAg y anti-HBc negativas) o en aquellos pacientes que no hubiesen completado un esquema de vacunación previo o nunca hayan sido vacunados. | 3 dosis (0, 1 y 6 meses) El riesgo de ser portadores de HBsAg es mayor en la población VIH positivo. Medir respuesta de Acs al mes después de la 3ª dosis, sino hay respuesta repetir unas 4 o 5 dosis si es necesario. |
| Hepatitis A | Pacientes sin IgG anti-VHA con linfocitos T CD4 mayor 200, con Hepatitis crónica C independiente del CD4, pacientes que no hayan recibido vacunación o incompleta. | 2 dosis (0, 6-12 meses). Los pacientes con Hepatitis C crónica tienen mayor riesgo de presentar Hepatitis A aguda fulminante. Especialmente recomendada en pacientes que viajan a zonas endémicas, HSH, UDVP y expuestos a brotes comunitarios. |
| Antineumocócica | Todo paciente con linfocitos T CD4 mayor de 200 células/mm ³ . | Una dosis única VIM. Riesgo de enfermedad neumocócica aumentado 100 veces en pacientes VIH positivo. Considerar revacunación cada 5 años. |
| Antigripal | Todo paciente VIH positivo. | Una dosis única VIM Riesgo mayor de gravedad en VIH positivos. |
| <i>Anti-Haemophylus influenzae</i> tipo B | No recomendada. | A pesar de mayor riesgo de infección por H influenzae, no se recomienda porque la mayoría de las infecciones son por cepas no tipables. |
| Tétanos-Difteria | Pacientes con VIH positivo. | Refuerzo cada 10 años. |
| Poliomielitis | Que viajen a países subdesarrollados y no estaban vacunados previamente. | Solo se puede usar la vacuna inactivada (inyectable). También para contactos o familiares. |

Fuente: Landrum M, Dolan M. Routine Vaccination in HIV-Infected Adults. Inf Dis Clin Pract 2008; 16:85-93 (modificado) y guía práctica SIDA/GESIDA, España, 2007-2008.

Las vacunaciones pueden causar un aumento transitorio de la CV del VIH, por ello se recomienda que la extracción de la sangre para determinación de CV diste de 4 semanas de la administración de la vacuna.

UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral o endovenosas.

ADULTOS VIAJEROS

Aspectos que hay que considerar antes del viaje:

- Valoración del estado inmunitario actual del paciente. Revisión del último conteo de linfocitos T CD4.
- Tener presente las principales enfermedades infecciosas de riesgo que puedan prevalecer en los países de destino. Desaconsejar los viajes a lugares de especial riesgo o con infraestructura sanitaria pobremente desarrollada.

Tabla 56. Vacunas recomendadas en viajeros

| Vacunas Activadas (Organismos Vivos) | Paciente Asintomático | Paciente con síntomas o enfermedades definitorias de SIDA |
|--|--|---|
| Bacilo de Calmette y Guerin (BCG) | NO | NO |
| Parotiditis-Sarampión-Rubéola (MMR) | SI * | A |
| Fiebre Tifoidea (TY21a) inactivada | NO | NO |
| Varicela | SI ** | NO |
| Fiebre Amarilla | SI (Al viajar a zona endémica o a área de alto riesgo) | NO |
| Vacunas Inactivadas | | |
| Hepatitis A | SI *** | SI *** |
| Hepatitis B | SI *** | SI *** |
| Influenza (Inactiva) | SI | SI |
| Encefalitis japonesa (solo viajeros a áreas endémicas) | SI | SI |
| Meningococo (solo viajeros a áreas endémicas) | A | A |
| Polio | SI | SI |
| Rabia (solo viajeros a áreas endémicas) | SI | SI |
| Tétanos y Difteria | SI | SI |
| Tifoidea | SI | SI |

SI: Recomendado NO: Contraindicado o no se deben usar A: con advertencia o cuidado.

Tabla Modificada: Center for Disease Control and Prevention the Immunocompromised Traveler. In Health Information For International travel 2008 (Yellow Book). Chapter 9: Advising Travelers with Specific Needs.

*La Vacuna triple (MMR): puede ser considerada para todos los pacientes sintomáticos con linfocitos T CD4>200 células/mm³, sin evidencia de inmunidad para sarampión. La inmunoglobulina puede ser administrada para protección por corto tiempo en casos de alto riesgo para sarampión y para quienes la vacuna esta contraindicada.

** La vacuna contra la Varicela puede ser usada en pacientes con linfocitos T CD4>200 células en 2 dosis con intervalos de 3 meses entre las dosis.

*** Recomendada a menos que la serología evidencie infección crónica o aguda. Recomendadas en HSH con conductas de riesgo, hemofílicos, UDVP.

ANEXOS

ANEXO 1. AJUSTE DE DOSIS DE LOS ANTIRRETROVIRALES(INSUFICIENCIA RENAL Y/O HEPATICA)

| ANTIRRETROVIRALES ITRN | INSUFICIENCIA RENAL | HEMODIÁLISIS/ DIÁLISIS PERITONEAL (HD/DPAC) | INSUFICIENCIA HEPÁTICA (IH) |
|------------------------|--|---|---|
| Abacavir | No requiere ajuste de dosis. No administrar AZT/3TC/ABC en pacientes con CI < 50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente) | Dosis habitual. HD: administrar independientemente de la sesión de HD, ya que se elimina mínimamente | IH leve (Child-Pugh 5 a 6)*: 200 mg c/12h. Utilizar la solución oral de ABC (10 ml c/12h). IH moderada-grave: la seguridad, eficacia y propiedades farmacocinéticas no han sido evaluadas. Evitar su uso en lo posible. |
| Didanosina | > 60 Kg CI > 60:200 mg BID ó 400 mg OD. CI:30-59:100 mg BID ó 200 mg OD CI 10-29: 150 mg OD CI < 10: 100 mg OD < 60 Kg CI > 60: 125 mg BID ó 250 mg OD CI 30-59: 75 mg BID ó 150 mg OD CI 10-29: 100 mg OD CI < 10: 75 mg OD | HD/DPAC: 100 mg OD: los días de la HD, administrar post-HD/DPAC (no requiere suplemento) HD/DPAC: 75 mg OD: los días de la HD, administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento) | Riesgo elevado de toxicidad hepática y descompensación. En pacientes cirróticos, no se recomienda su uso. En pacientes en tratamiento del VHC, el DDI no debe administrarse conjuntamente con ribavirina. |
| Lamivudina | CI > 50: 150 mg BID ó 300 mg OD CI 30-49: 150 mg OD (primera dosis 150 mg) CI 15-29: 100 mg OD (primera dosis 150 mg) CI 5-14: 50 mg OD (primera dosis 150 mg) CI < 5: 25 mg OD (primera dosis 50 mg) No administrar AZT/3TC o AZT/3TC/ABC en pacientes con CI <50 mL/min (siempre administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente) | HD: 25 mg OD (primera dosis 50 mg) los días de la HD, administrar post-HD | Dosis habitual |

| ANTIRRE-TROVIRALES ITRN | INSUFICIENCIA RENAL | HEMODIÁLISIS/ DIÁLISIS PERITONEAL (HD/DPAC) | INSUFICIENCIA HEPÁTICA (IH) |
|-------------------------------|---|--|--|
| Zidovudina | <p>Puede acumularse el metabolito glucurónido (GAZT)</p> <p>CI 10-50: 250-300 mg BID. CI < 10: 250-300 mg OD.</p> <p>No administrar AZT/3TC o AZT/3TC/ABC en pacientes con CI < 50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)</p> | <p>300 mg OD.</p> <p>HD/DPAC: no afecta la eliminación de AZT.</p> <p>Por precaución, se recomienda administrar la dosis diaria post-HD/DPAC.</p> | <p>Se ha observado una reducción de absorción por vía oral del AZT el 32 %, 63 % y 70 %, respectivamente, en pacientes con IH leve, moderada-grave o cirrosis comprobada por biopsia, en comparación con sujetos sin alteración hepática.</p> <p>Algunos autores sugieren reducir la dosis a 200 mg BID en pacientes con IH grave. Se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad hematológica.</p> |
| Tenofovir disoproxil fumarato | <p>CI > 50: no requiere ajuste de dosis CI 30-49: 300 mg c/48h CI 10-29: 300 mg c/72 a 96h</p> <p>No hay recomendaciones disponibles para pacientes con CI < 10 sin HD</p> | <p>HD: habitualmente 300 mg una vez por semana, después de una de las sesiones (asumiendo 3 sesiones de diálisis semanales de 4h)</p> | <p>Dosis habitual</p> |
| Efavirenz | <p>No requiere ajuste de dosis</p> | <p>HD: No parece necesario ajustar la dosis. Sin embargo, dada la elevada variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar al paciente.</p> <p>DPAC: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis (datos de un solo paciente).</p> | <p>IH leve a moderada: dosis habitual. Dada la elevada variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar y aparición de efectos adversos, especialmente a nivel de SNC.</p> <p>IH grave: datos escasos. Evitar en lo posible su uso y monitorizar niveles plasmáticos.</p> |
| Nevirapina | <p>No requiere ajuste de dosis.</p> | <p>HD: los días de HD, se recomienda administrar la dosis después de la hemodiálisis o de lo contrario, administrar un suplemento de 200 mg de NVP post-hemodiálisis.</p> | <p>IH leve a moderada (Child-Pugh <= 7): dosis habitual. Sin embargo, en pacientes con IH moderada, se recomienda monitorizar estrechamente y aparición de efectos adversos.</p> <p>IH grave: Evitar en lo posible su uso (hepatotoxicidad).</p> <p>Se ha observado un aumento de riesgo de hepatotoxicidad en pacientes naive con un mayor recuento de linfocitos CD4 (> 250 cél/mm³ en mujeres y > 400 cél/mm³ en hombres).</p> |

| ANTIRRETROVIRALES ITRN | INSUFICIENCIA RENAL | HEMODIÁLISIS/ DIÁLISIS PERITONEAL (HD/DPAC) | INSUFICIENCIA HEPÁTICA (IH) |
|------------------------|--|---|---|
| Etravirina | No requiere ajuste de dosis, tomar con comidas | <p>No parece necesario ajustar la dosis.</p> <p>Sin embargo, dada la elevada variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar al paciente.</p> | <p>IH leve a moderada: dosis habitual. Dada la elevada variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar y aparición de efectos adversos, especialmente a nivel de SNC.</p> <p>IH grave: datos escasos. Evitar en lo posible su uso y monitorizar niveles plasmáticos.</p> |
| Atazanavir | No requiere ajuste de dosis | <p>HD/DPAC: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/DPAC.</p> <p>HD: se recomienda utilizarlo potenciado ATZ/r 300/100 mg OD para compensar el descenso en las concentraciones de ATMI (se observó una reducción del 28 % en la AUC de ATMI, siendo la eliminación a través de la HD de tan sólo el 2 %)</p> | <p>IH moderada (Child-Pugh B 7-9): según un estudio en pacientes coinfectados por VIH/VHC con IH leve a moderada, la administración de ATMI 400 mg c/24h no potenciado con RTV puede no llegar a alcanzar la C_{mín} deseada.</p> <p>IH grave: en un estudio en 9 pacientes con fibrosis > 12 kPa (Fibroscan®) que recibieron ATZ/r, la C_{mín} fue comparable a la obtenida en 26 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis < 12 kPa. Otro estudio confirma estos datos. Un estudio en 12 pacientes coinfectados por VIH tratados con ATZ/r, el AUC fue solo un 36 % superior en los pacientes cirróticos (n=7). Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p> |
| Darunavir | IR leve o moderada: no requiere ajuste de dosis. IR grave o en estado terminal: no hay datos. Sin embargo, debido a su limitada eliminación renal, no es de esperar que el aclaramiento total disminuya en pacientes con IR. | HD/DPAC: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/DPAC. | <p>IH leve o moderada: no requiere ajuste de dosis.</p> <p>IH grave: no hay datos; evitar en lo posible su uso.</p> |

| ANTIRRE-TROVIRALES ITRN | INSUFICIENCIA RENAL | HEMODIÁLISIS/DIÁLISIS PERITONEAL (HD/DPAC) | INSUFICIENCIA HEPÁTICA (IH) |
|-------------------------|---|--|---|
| Lopinavir/r | No requiere ajuste de dosis | <p>HD: El AUC de LPV/r en 13 pacientes en HD fue equivalente a la de los pacientes con función renal normal. No parecen necesarios ajustes de dosis.</p> <p>DPAC: no hay datos. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de LPV y RTV, no es de esperar que se elimine en las sesiones de DPAC.</p> | <p>Diferentes estudios indican que la farmacocinética de lopinavir no se modifica de modo importante en presencia de insuficiencia hepática, aunque las concentraciones de ritonavir son algo mayores.</p> <p>Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p> |
| Ritonavir | No requiere ajuste de dosis | HD/DPAC: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/DPAC | Ritonavir como potenciador farmacocinético: IH leve a moderada: dosis habitual. IH grave: no hay datos. Evitar en lo posible su uso. |
| Maraviroc | Solo se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con Insuficiencia Renal que estén recibiendo: Lopinavir/r, Atazanavir/r, Darunavir/r, Ketaconazol, Itraconazol, Claritromicina y Telitromicina | Cada 24 horas | Los datos disponibles son limitados, por lo tanto, debe ser utilizado con precaución en esta población. |

| ANTIRRE-TROVIRALES IF e II | INSUFICIENCIA RENAL | HEMODIÁLISIS/DIÁLISIS PERITONEAL (HD/DPAC) | INSUFICIENCIA HEPÁTICA (IH) |
|---------------------------------------|-----------------------------|---|--|
| Enfuvirtide (T-20) | No requiere ajuste de dosis | HD: No requiere ajuste de dosis (datos limitados) | No hay datos. Algunos autores recomiendan utilizar la dosis habitual |
| Raltegravir | No requiere ajuste de dosis | No hay datos. | IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: no hay estudios. |

ANEXO 2. EFECTOS ADVERSOS DE LOS ARVS

| NOMBRE DEL MEDICAMENTO | EFECTOS ADVERSOS |
|------------------------|--|
| Abacavir | Reacción de hipersensibilidad que puede ser fatal, en menos del 70%. Síntomas pueden incluir fiebre, erupción, náuseas, vómitos, malestar o fatiga, hiporexia. Síntomas respiratorios: odinofagia, tos, disnea. |
| Didanosina | Pancreatitis, neuropatía periférica, náuseas, acidosis láctica con esteatosis hepática es rara, pero su toxicidad puede ser grave. |
| Lamivudina | Toxicidad mínima. Acidosis láctica con esteatosis hepática (Toxicidad rara con potencial que amenaza la vida). |
| Tenofovir | Astenia, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, insuficiencia renal, acidosis láctica con esteatosis hepática (Toxicidad rara con potencial que amenaza la vida). |
| Zidovudina | Supresión de médula ósea: anemia macrocítica o neutropenia, intolerancia gastrointestinal, cefalea, insomnio, astenia, acidosis láctica con esteatosis hepática (Toxicidad rara con potencial que amenaza la vida). |
| Efavirenz | Erupción, síntomas de SNC, elevación niveles de transaminasas, test falso positivo para cannabinoides, teratogénico durante el primer trimestre del embarazo. |
| Nevirapina | Erupción incluye síndrome de Stevens-Johnson, hepatitis sintomática incluyendo necrosis hepática fatal. |
| Etravirina | Erupción, náuseas, diarrea. |
| Atazanavir | Hiperbilirrubinemia indirecta, prolongación intervalo PR en electrocardiograma, bloqueo AV de 1er grado sintomático, uso con precaución en pacientes con defectos de la conducción o con medicamentos que causen alargamiento del PR, hiperglicemia, alt de la distribución de grasa corporal, posible incremento de sangramiento en pac con hemofilia. Nefrolitiasis. |
| Darunavir | Erupción en un 7 %, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, diarrea, náuseas, cefalea, hiperlipidemia, aumento de transaminasas, alteración de la distribución de grasa corporal, posible incremento de sangramiento en pacientes con Hemofilia. |

| NOMBRE DEL MEDICAMENTO | EFECTOS ADVERSOS |
|------------------------|--|
| Fosamprenavir | Erupción en un 19 %, diarrea, náuseas, vómitos, hiperlipidemia, aumento de transaminasas, hiperglicemia, alteración de la distribución de la grasa corporal, posible incremento de sangramiento en pacientes con hemofilia. |
| | Nefrolitiasis, intolerancia gastrointestinal (GI), náuseas, hiperbilirrubinemia indirecta, hiperlipidemia, cefalea, astenia, visión borrosa, discinesias, Indinavir erupción, sabor metálico, trombocitopenia, alopecia, anemia hemolítica, hiperglicemia, alteración distribución de grasa corporal, posible incremento de sangramiento en pacientes con Hemofilia. |
| Lopinavir/Ritonavir | Vómitos, diarrea, intolerancia GI, náuseas, astenia, hiperlipidemia (especialmente hipertrigliceridemia), aumento de transaminasas, hiperglicemia, alteración distribución de grasa corporal, posible incremento de sangramiento en pacientes con Hemofilia. |
| | Intolerancia GI, náuseas, vómitos, diarrea, parestesias, hiperlipidemia Ritonavir (especialmente hipertrigliceridemia), hepatitis, astenia, alteración del gusto, hiperglicemia, alteración de la distribución de grasa corporal, posible incremento de sangramiento en pacientes con Hemofilia. |
| Enfuvirtide | Reacción local en el sitio de inyección casi el 100% de pacientes (dolor, eritema, induración, nódulos y quistes, prurito y equimosis). Incremento de neumonía bacteriana. Reacciones de hipersensibilidad < 1 % (erupción, fiebre, náuseas, vómitos, escalofríos, hipotensión, transaminasas elevadas). |
| Raltegravir | Náuseas, cefalea, diarrea, fiebre, elevación CPK. |
| | |

ANEXO 3.a. INTERACCIONES ENTRE ARVs.

| MEDICAMENTO | ATAZANAVIR (ATMI) | FOSAMPRENAVIR (FPV) | INDINAVIR (IDV) | |
|---------------|--|---|---|--|
| Atazanavir | | Aumenta C _{min} de A-APV 283% | No coadministrar. Riesgo aditivo de hiperbilirrubinemia | |
| Fosamprenavir | Disminuye C _{min} de ATMI 57%. F-APV/r 700/100 y ATMI 300 mg | Aumenta C _{min} de FPV 283% | No hay datos | |
| Lopinavir/R | Aumenta atazanavir 238% con RTV 100mg | No coadministrar, disminuye niveles de ambos medicamentos | Aumenta niveles de IDV. Ajustar IDV a 600 mg BID | |
| Saquinavir | SQV AUC aumenta 60% con SQV//ATMI/RTV: 100/300/100 mg comparado con SQV//RTV 1600/100 mg | SQV 1000 mg BID + RTV 100-200 mg BID + FPV 700mg BID | SQV aumenta 4 a 7 veces. No hay recomendación específica para ajuste de dosis | |
| Efavirenz | Aumenta ATMI 74%. Ajuste: EFV dosis estándar ATZ/RTV 300/100mg OD con alimentos | Aumenta F-APV 74%. Ajuste: EFV dosis estándar. F-APV/RTV 1400/300 mg OD o 700/100 mg BID | Aumenta IDV 31%. Ajuste: IDV/RTV 800/100 mg BID y EFV dosis estándar | |
| Nevirapina | No hay datos. Descenso niveles de ATMI. No está recomendada su coadministración | No hay datos | IDV disminuye 28%. NVP no se afecta. Dosis: IDV 1000mg c/8hr o considerar IDV/RTV/NVP dosis estándar | |
| Tenofovir | ATMI 400 mg + TDF 300 mg. ATMI disminuye AUC y C _{min} 25 y 40%. TDF aumenta AUC 24% Evitar uso concomitante con RTV. Dosis: ATMI+RTV 300/100 mg OD + TDF 300 mg OD | No hay datos | IDV C _{max} aumenta 14%. Usar dosis estándar | |

| | LOPINAVIR (LPV/r) | SAQUINAVIR (SQV) | DARUNAVIR (DRV/r) | RALTEGRAVIR (RTV) |
|--|---|--|---|--|
| | Aumenta concentración de ATMI 238% con 100 mg de RTV | SQV AUC aumenta 60% con SQV/ATMI/RTV100/300/100 mg comparado con SQV/RTV 1600/100 mg | La concentración para ATMI 300 mg cuando se administra con DRV/r 300/100 mg es similar a ATZ/r 300/100. No hay cambios. Administrar dosis de ATMI de 300 mg con DRV/r exposición similar a ATZ/r 300/100 mg | Se incrementan de manera significativa los niveles de Raltegravir. Dosis recomendada de Atazanavir: 400 mg OD y Raltegravir 100 mg OD. En el caso de Atazanavir/r: 300/100 mg OD y Raltegravir: 400 mg BID |
| | No coadministrar | SQV 1000 mg BID + RTV 100-200 mg BID + F-APV 700 mg BID | No hay datos | No hay datos |
| | No usar mas de 200 mg aumenta concentración de Itraconazol | Monitorear Toxicidad | No hay datos | No hay datos |
| | | Aumenta niveles de SQV. Ajustar SQV a 1000 mg BID. LPV/r dosis estándar | DRV disminuye AUC y Cmin 53 y 65% respectivamente. LPV AUC y Cmin aumenta 37% y 72% respectivamente. No debería coadministrarse | No hay datos |
| | Aumenta niveles de SQV. Ajustar SQV a 1000mg BID. LPV/r dosis estándar | | DRV disminuye AUC y Cmin a 26 y 42% respectivamente. Exposición similar de SQV cuando se administra con RTV 1000/100 mg BID. No debería coadministrarse | No hay datos |
| | Aumenta LPV 40%. Ajuste: LPV/r 600/150 mg BID + EFV 600mg OD. LPV aumenta AUC y Cmin 35% y 36% respectivamente | Disminuye SQV 62%. Y EFV disminuye 12%. SQV no es recomendado cuando se usa EFV. Dosis recomendada SQV/RTV 1000/100 mg BID | DRV disminuye AUC y Cmin a 13 y 31% respectivamente. EFV aumenta AUC y Cmin 21 y 17%. Se recomienda dosis estándar y monitorizar los niveles | Aumentan niveles de Raltegravir. Dosis recomendada. Efavirenz: 600 mg OD y Raltegravir: 400 mg OD |
| | LPV/r 600/150 mg BID cuando es usado en combinación con nevirapina en pacientes experimentados | SQV disminuye 25% NVP no se afecta. Dosis: SQV/r 1000/100 mg BID | NVP aumenta AUC y Cmin 27% y 47% respectivamente. DRV no se afecta. Se recomienda dosis estándar | No hay datos |
| | LPV/r 400/100 mg disminuye AUC 15%. TDF aumenta AUC 34%. Se recomienda dosis estándar. Monitorizar toxicidad de TDF | No hay datos | TDF aumenta AUC 22% y Cmax 24% y Cmin 37%. Se recomienda dosis estándar. Monitorizar toxicidad de TDF | Dosis recomendada: Tenofovir: 300 mg OD y Raltegravir: 400 mg BID |

ANEXO 3.b. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON OTRAS DROGAS

| ANTICONVULSIVANTES | MEDICAMENTO | NEVIRAPINA (NVP) | EFAVIRENZ (EFV) | INDINAVIR (IDV) | LOPINAVIR (LPV/r) |
|------------------------------|----------------------------------|--|--|---|---|
| | Fenobarbital | Desconocido | Desconocido | Desconocido pero puede disminuir substancialmente los niveles del IP. | |
| | Fenitoína | Usar con precaución Monitorizar los niveles de fenitoína | Usar con precaución. Monitorizar los niveles de Fenitoína | Puede disminuir considerablemente los niveles del IP. | |
| | Acido valproico | Desconocido | Desconocido | | Monitoreo AV, toxicidad LPV/r |
| AGENTES HIPOLIPEMIANTE | Carbamazepina | Monitorizar los niveles de Carbamazepina | | Disminuye concentraciones. | |
| | Simvastatina | No hay datos | | Potencial para gran incremento de niveles de estatinas. | |
| | Lovastatina | No hay datos | | Potencial para gran incremento de niveles de estatinas. | |
| | Atorvastatina | No hay datos | Atorvastatina disminuye AUC 43%. Ajustar dosis máxima de atorvastatina no tóxica | Aumenta el AUC de atorvastatina. | |
| | Pravastatina | No hay datos | No hay datos | No se ajusta dosis | |
| | Rosuvastatina | No hay datos | No hay datos | Usar dosis más bajas (10 mg OD). Vigilar de cerca en caso de uso ATMI. | |
| MEDICAMENTOS PARA LA ERÉCTIL | DISFUNCIÓN | Sildenafil | No hay datos | AUC aumenta para Sildenafil 3 veces Comenzar con 25 mg c/48hr (ver efectos colaterales) | AUC aumenta para Sildenafil 11 veces No exceder de 25 mg c/48hr (ver efectos colaterales) |
| | | Vardenafil | | AUC aumenta para Vardenafil 16 veces IDV disminuye 30% Se recomienda usar Sildenafil 25 mg c/48hr | AUC puede estar muy aumentado. No exceder 2.5mh en 72hr |
| | | Tadarafil | | Aumento considerable de AUC para Tadarafil. Comenzar con 5 mg y no exceder de 10mg C/72hr | AUC aumenta para Tadarafil 124%. Comenzar con 5 mg y no exceder de 10mg C/72hr |
| MISCELÁNEOS | Warfarina | Puede inducir metabolismo glucocorteroide, resultando una disminución del nivel sérico de esteroides | Monitorizar Warfarina si se usa concomitantemente | Jugo de toronja disminuye niveles IDV en un 26% | |
| | Bloqueantes de canales de calcio | Puede disminuir la dosis en sangre de bloqueantes calcio. Ajustar dosis según respuesta clínica | Similar a ITRNN | | |
| | Diltiazem | Puede disminuir la dosis en sangre de diltiazem, AUC 69% | Puede disminuir la dosis en sangre de diltiazem, ajustar dosis según respuesta clínica | Aumenta dosis de diltiazem AUC 26%. Precaución según toxicidad y respuesta clínica | Aumenta niveles de diltiazem |
| | Digoxina | | | | Aumenta digoxina AUC 495. Monitoreo de niveles digoxina, puede necesitar disminuir |

| | SAQUINAVIR (SQV/r) | ATAZANAVIR (ATZ/r) | RALTEGRAVIR (RTV) | DA |
|--|---|---|--|--|
| | Monitorizar los niveles del anticonvulsivante | No hay datos | concentración de DRV. | Disminu Evitar su |
| | Monitorizar los niveles de Fenitoína | No hay datos | concentración de DRV. | Disminu Evitar su |
| | | | No hay datos | Disminu concent Evitar su |
| | Usar Alternativas | | | |
| | Recomendación: No coadministrar | | | |
| | Recomendación: No coadministrar | Evitar su coadministración | en los niveles de estatinas. Evitar | Potencia su coad |
| | Utilizar dosis mínima posible y monitorear | Evitar su coadministración | en los niveles de estatinas. Evitar | Potencia su coad |
| | No se ajusta dosis | Usar la dosis más baja posible. Usar con precaución | Usar la dosis más baja posible. Usar con precaución | |
| | NO necesita modificar dosis si es FPV/r | Usar la dosis más baja posible. | de la estatina 81%. Iniciar con la dosis más baja posible. Vigilar | Significa toxicida |
| | AUC aumenta para Sildenafil 2 veces Usar 25 mg c/48hr | AUC aumenta para Sildenafil Usar 25 mg c/48hr | Usar la dosis más baja de Rosuvastatina: 10 mg OD | Usar la Rosuvas |
| | AUC puede estar muy aumentado, no exceder de 2.5mg en 24 hr | AUC aumenta, no exceder de 2.5mg en 24 hr | | |
| | AUC aumenta considerablemente para Tadarafil. Comenzar con 5 mg y no exceder de 10mg C/72hr | AUC aumenta para Tadarafil. Comenzar con 5 mg y no exceder de 10mg C/72hr | No exceder de 25mg c/48hr. Monitorizar efectos adversos | No exce Monitori |
| | Jugo de toronja aumenta los niveles de SQV. La dexametasona disminuye los niveles de SQV | | No exceder de 2.5mg en 72hr | No exce |
| | Puede disminuir la dosis en sangre de bloqueantes calcio. Ajustar dosis según respuesta clínica | Puede disminuir la dosis en sangre de bloqueantes calcio. Ajustar dosis según respuesta clínica | No exceder de 10mg en 72hr | No exce |
| | Aumenta niveles de diltiazem | AUC aumenta 125% Disminuye dosis de diltiazem 50%. Monitoreo ECG | Aumenta digoxina AUC 495. Monitoreo de niveles digoxina, puede necesitar disminuir | Disminu paroxeti un 39 y Disminu DRV/r c omepra |
| | Aumenta digoxina AUC 495. Monitoreo de niveles digoxina, puede necesitar disminuir | Aumenta digoxina AUC 495. Monitoreo de niveles digoxina, puede necesitar disminuir | | |

ANEXO 3.c. OTRAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

| ANTIMICOTICOS | MEDICAMENTO | NEVIRAPINA (NVP) | EFAVIRENZ (EFV) | INDINAVIR (IDV) | LOPINAVIR (LPV/r) |
|---------------|--------------|---|--|---|---|
| | Ketoconazol | Aumenta NVP 15-30% Disminuye 53%. Recomendación: No coadministrar. | No hay datos | Aumenta IDV 68%. Recomendación: cambiar IDV a 600 mg c/8hr. | Disminuye LPV 13%. Aumenta 3 veces. Recomendación: Ninguna. |
| | Fluconazol | Aumenta NVP 100% aumenta el riesgo hepatotoxicidad monitorear | No hay cambios significativo | No hay datos | No ajustar dosis |
| | Itraconazol | No hay datos | No hay datos | Dosis de 400 mg. Itraconazol disminuir a 600 mg c/8hr IDV. | No se considera su uso porque no hay una dosis establecida para el Itraconazol. Si se usa debe ser en dosis mínima. |
| | Voriconazol | Inhibe Metabolismo NVP. Monitorear efectos tóxicos | Contraindicado en dosis standard. Se sugiere Voriconazol 400 mg BID y EFV 300 mg VO OD | No hay datos | No coadministrar con RTV a menos que el beneficio supere el riesgo. Si considera su uso debe monitorear y ajustar dosis de Voriconazol. |
| | Caspofungina | Dism. concentración de Caspofungina. Recomendación: Usar Dosis diaria de 70 mg. | Disminuye concentración de Caspofungina. Recomendación: Usar Dosis diaria de 70 mg. | | |

| ANTIMICOBACTERIAS | MEDICAMENTO | NEVIRAPINA (NVP) | EFAVIRENZ (EFV) | INDINAVIR (IDV) | LOPINAVIR (LPV/r) |
|-------------------|--|---|--|--|--|
| | Rifampicina (ver tabla 17) | Algunos estudios no recomiendan su uso, otros señalan que puede usarse con cautela. La RFP genera una disminución del 20-58% de la AUC de la NVP. | Mantener dosis de EFV en 600 mg VO OD y monitorear la respuesta virológica (RV). Algunos estudios sugieren aumentar a 800 mg VO OD si el peso es mayor de 60 kg. | Disminuye IDV 89%. Recomendación: No coadministrar. | Disminuye AUC 75% de LPV. Recomendación: No coadministrar. |
| | Rifabutina | Disminuye NVP 16%. Recomendación: Dosis estándar. | EFV sin cambios. Disminuye Rifabutina 35%. Recomendación: Aumentar dosis de rifabutina a 450-600 mg OD o 600mg 2 a 3 veces a la sem. No cambia EFV. | Disminuye IDV 32%. Aumenta Rifabutina dos veces. Cambiar dosis de INV a 1000 mg c/8hr. | Aumenta AUC de Rifabutina 3 veces. Recomendación: Disminuir dosis de Rifabutina a 150 mg OD. |
| Claritromicina | Aumenta NVP 26%. Disminuye claritromicina 30%. Recomendación: Dosis estándar | EFV sin cambios Disminuye claritromicina 39%. Recomendación: No coadministrar | Aumenta claritromicina 53%. Recomendación: Dosis estándar | No hay datos | |

| ANTICONCEPTIVOS ORALES | MEDICAMENTO | NEVIRAPINA (NVP) | EFAVIRENZ (EFV) | INDINAVIR (IDV) | LOPINAVIR (LPV/r) |
|------------------------|---|---|--|--|--|
| | Estrógenos y Progestágenos | Disminuye Estradiol 20%. | Aumenta Estradiol 37%. No hay datos de otros compuestos. Recomendación: Usar métodos alternativos. | Cuando se use RTV Estradiol. Recomendación: Usar métodos alternativos. | Disminuye Estradiol 42%. Recomendación: Usar métodos alternativos. |
| Metadona | Disminuye significativamente la metadona. | Disminuye significativamente la metadona. | No hay cambios pero puede disminuir si se da con dosis bajas de RTV. | Disminuye la AUC de la metadona 53%. | |

| | SAQUINAVIR (SQV/r) | ATAZANAVIR (ATZ/r) | RALTEGRAVIR (RTV) | DARUNAVIR (DRV/r) |
|--|--|--|------------------------------|--|
| | Aumenta SQV 3 veces. Recomendación: Dosis estándar. | No exceder 200 mg diario de ketoconazol. | No se ajusta dosis | DRV aumenta AUC 42%. Usar con precaución no exceder de 200mg OD. |
| | | No ajustar dosis | No se ajusta dosis | No hay datos |
| | No se considera su uso porque no hay una dosis establecida para el Itraconazol. Si se usa debe ser en dosis mínima. | No hay datos. Monitorizar toxicidad | No se ajusta dosis | No hay datos. Usar con precaución. No exceder de 200 mg OD. |
| | No coadministrar con RTV a menos que el beneficio supere el riesgo. Si considera su uso debe monitorear y ajustar dosis de Voriconazol. El uso de RTV a 100 mg VO BID disminuye el AUC de Voriconazol en un 39%. | No hay datos. Monitorizar toxicidad. Menos beneficios que riesgos. | No se ajusta dosis | No coadministrar con RTV a menos que el beneficio supere el riesgo. Si considera su uso debe monitorear y ajustar dosis de Voriconazol. El uso de RTV a 100 mg VO BID disminuye el AUC de Voriconazol en un 39%. |
| | | | No se ajusta dosis | |

| | SAQUINAVIR (SQV/r) | ATAZANAVIR (ATZ/r) | RALTEGRAVIR (RTV) | DARUNAVIR (DRV/r) |
|--|--|--|--|---|
| | Hay una disminución de la concentración del IP en un 75%. Adicional hay interacción aumentando hepatotoxicidad. No se recomienda su uso. | No coadministrar | Con la dosis de RALT a 400 mg VO BID disminuye su AUC en un 40%, mientras que a dosis de 800 mg VO BID disminuye solo 27%, por lo que se recomienda ajustar dosis de RALT a 800 mg VO OD, con monitoreo estricto de la RV. | Hay una disminución de la concentración del IP en un 75%. Adicional hay interacción aumentando hepatotoxicidad. No se recomienda su uso. |
| | Disminuye SQV 40%. RTV aumenta niveles de Rifabutina 4 veces. Recomendación: Si se usa SQV/r usar Rifabutina a 150 mg 2 a 3 veces por sem. | Aumenta AUC de Rifabutina Recomendación: Disminuir dosis de Rifabutina a 150 mg OD 3 veces por sem. | No se ajusta dosis | No hay datos. Se recomienda disminuir la dosis de rifabutina a 150 mg. |
| | Aumenta claritromicina 45%. Aumenta SQV 177% Recomendación: Dosis estándar. | Aumenta 94% AUC. Disminuye dosis de Claritromicina al 50% Recomendación: Considerar otra terapia. | No hay datos | Claritromicina aumenta el AUC 57%. Para el DRV no hay efectos significativos. Ajustar dosis de claritromicina en falla renal moderada a severa. |

| | SAQUINAVIR (SQV/r) | ATAZANAVIR (ATZ/r) | RALTEGRAVIR (RTV) | DARUNAVIR (DRV/r) |
|--|--|---|------------------------------|---|
| | Cuando se usa con RTV disminuir Estradiol. Recomendación: Usar métodos alternativos. | Aumenta AUC 48%. Usar otro método. | No hay ajuste de dosis | Disminuye los niveles de estradiol. Se recomienda usar un método adicional o alternativo. |
| | No hay datos pero puede disminuir si se da con dosis bajas de RTV. | Dosis estándar de ATMI solo. Aumentar dosis de metadona con ATZ/r. | No hay ajuste de dosis | No hay datos, sin embargo el RTV como inductor del metabolismo de la metadona, incrementa la metadona. Monitorizar Dosis. |

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Parámetros para guiar el TARV, Infección aguda y crónica por el VIH, Inicio de TARV

1. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:1615-1627.
2. Hirsch H, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1159-1166.
3. Jaime Robertson, Matthew Meier, Jennifer Wall, Jun Ying, Carl J. Immune Reconstitution Syndrome in HIV: Validating a Case Definition and Identifying Clinical Predictors in Persons Initiating Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1639–46.
4. Atul K. Patel, Ketan K. Patel, Shalin D. Shah and Joy Desai. Immune Reconstitution Syndrome Presenting With Cerebral Varicella Zoster Vasculitis in HIV-1-Infected Patient: A Case Report. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2006; 5: 157-9.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services DHHS-USA 2013; 1-267.
6. Frank Martiniuk, Shaline D. Rao, Thomas H. Rea, Michael S. Glickman, Jerome Giovino, William N. Rom, Aloys Cabrera, William R. Levis. Leprosy as Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-positive Persons. *Emerg Infect Dis* 2007;13 (9):1438-1439.
7. James Riddell IV, Daniel R Kaul, Petros C Karakousis, Joel E Gallant, Jennifer Mitty, Powel H Kazanjian. *Mycobacterium avium* complex immune reconstitution inflammatory syndrome: Long term outcomes. *J Translat Med* 2007; 5: 50-53.
8. Soriano V, Barreiro P. Suboptimal CD4 in HIV-infected patients receiving didanosine plus tenofovir. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006, 57, 806–809.
9. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida, España, 2013.
10. Miró JM. Advances in the diagnosis and treatment of acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(10): 643-59.
11. Kassutto S. Primary HIV. *CID* 2004; 38: 1447-53.

12. Schacker T. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125:257–64.
13. Quinn TC. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 342:921–9.
14. Lindback S. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200, AIDS, and death from AIDS. *BMJ* 2000; 309 (69):1535–7.
15. Mellors JW. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122:573–9. prognostic factors of progression to AIDS. *JID* 2000; 182: 334-7.
16. Fiscus S. Rapid real time detection of acute HIV infection in patients in Africa. *JID* 2007; 195: 416-24.
17. Hecht F. HAART during primary HIV infection. *JID* 2006; 194: 725-33.
18. Hicks CB. Acute HIV infection: The impact of antiretroviral treatment on cellular immune responses. *Clin and Experimental Immunol* 2007; 149: 211-16.
19. Zetola N. Diagnosis and Management of Acute HIV Infection. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21:19–48.
20. Kinloch–de Loes S. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 333:408–13.
21. Younes SA. The duration of exposure to HIV modulates the breadth and the magnitude of HIV-specific memory CD4+ T cells. *J Immunol* 2007; 178:788– 97.
22. Evan Wood, Robert S. Hogg, Benita Yip, David Moore, P. Richard Harrigan, Julio S.G. Montaner. Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts >200 cel/ul. *AIDS* 2007;20:1117-1123.
23. Cristina B. Hofer, Mauro Schechter, Lee H. Harrison. Effectiveness of antiretroviral therapy among patients who attend public HIV clinics in Rio de Janeiro, Brazil. *JAIDS* 2004; 36: 967-971.
24. C Weilandt. Significance of adherence in HIV therapy: How much do medical doctors know and how do they support their patients. Print Only: The XIV International AIDS Conference 2002; Abstract no. B10461.
25. Mariana Lazo, Stephen J, Gange, Tracey E. Patterns and Predictors of Changes in Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy: Longitudinal Study of Men and Women. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:1377–85.
26. Valerie E. Stone, Jamie Jordan, Jerry Tolson, Robert Miller, Tom Pilon. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple

attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *JAIDS* 2004; 36:808-816.

27. Mukherjee JS, Ivers L, Leandre F. Antiretroviral therapy in resource-poor settings: decreasing barriers to access and promoting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43 Suppl 1:S123-S126.
28. Andrade AS, McGruder HF, Wu AW. A programmable prompting device improves adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected subjects with memory impairment. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 875-882.
29. Mannheimer SB, Morse E, Matts JP, Andrews L, Child C, Schmetter B, Friedland GH. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Sustained Benefit from a Long-Term Antiretroviral Adherence Intervention: Results of a Large Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1:S41-7.
30. Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, Marks G, Crepaz N. Efficacy of Interventions in Improving Highly Active Antiretroviral Therapy Adherence and HIV-1 RNA Viral Load: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1:S23-35.
31. J. Nwokike. Health systems-level strategic framework for improving adherence to antiretroviral therapy. *AIDS - XVI International AIDS Conference 2006: Abstract no. CDB1245.*
32. Viviane D. Lima, Josie Geller, David R. Bangsberg, Thomas L. Patterson, Mark Daniel, Thomas Kerr, Julio S.G. Montaner, Robert S. Hogg. The effect of adherence on the association between depressive symptoms and mortality among HIV-infected individuals first initiating HAART. *AIDS* 2007; 21:1175-1183.
33. Gregory M. Lucas, B. Anna Mullen, Paul J. Weidle, Shannon Hader, Mary E. McCaul, Richard D. Moore. Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among concurrent comparison groups. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:1628–1635.
34. Daniel Glikman, Linda Walsh, Judy Valkenburg, P. Daisy Mangat, John F. Marcinak. Hospital-based directly observed therapy for HIV-infected children and adolescents to assess adherence to antiretroviral medications. *Pediatrics* 2007;119:1142-8.
35. P.Williams. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection: *AIDS- XVI International AIDS Conference 2006: Abstract no. TUPE0125.*
36. Guía de manejo antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA, Secretaria de Salud, CONASIDA-CENSIDA, 3era edición, México DF, 2012.

37. Ministerio de Salud. Guía Clínica para el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, HIV/SIDA. 1era edición, Santiago, Chile, MINSAL 2005.
38. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta al Acceso Universal. Recomendaciones para un enfoque de Salud Pública, 2009. OPS/OMS.
39. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe, versión 3 junio 2008.
40. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral naive HIV infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7):1038-1046.
41. Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, Castillo SA, Zhao H, Gordon DN. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral naïve HIV infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):417-425.
42. Podzamczer D, Ferrer E, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C. Less lipotrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96 week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(2):139-147.
43. Berenguer J, González J, Ribera E, Domingo P, Miralles P, Ribas V. Didanosine, lamivudine and efavirenz vs zidovudine, lamivudine and efavirenz, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: A randomized non inferiority clinical trial, GESIDA 3903. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007 (Abstract H363).
44. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C. Comparison of sequential three drug regimens as initial therapy for HIV-1 infección. *N Engl J Med* 2003; 349:2293-2303.
45. Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr, Estrada V, De Jesus E, Staszewski S. The KLEAN study of fosamprenavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir, each in combination with abacavir/lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non inferiority trial. *Lancet* 2003; 368(9534): 476-482.
46. Hicks C, DeJesus E, Wohl D, Liao Q, Pappa K, Lancaster T. Once daily fosamprenavir boosted with either 100mg or 200mg of ritonavir and combined with abacavir /lamivudine: 48 week safety and efficacy results from COL100758. 11th European AIDS Conference/EACS. Madrid, Spain, October 24-27, 2007 Abstract P5.7/01.
47. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T. Early virological failure intreatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005; 19 (2):213-215.

48. Moyle G, Sabin C, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D. A 48 week, randomized, open label comparative study of tenofovir DF vs abacavir as substitutes for a thymidine analog in persons with lipodystrophy and sustained virological suppression on HAART. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston 2005 Abstract 44LB.

INFECCIÓN AGUDA

49. Fedler S, Fox J, Parter K, Weber J. Primary HIV Infection; to treat or not to treat? *Curr open infect dis* 2008; 21(1): 4-10.
50. Guía para el Manejo del Tratamiento Antirretroviral de las Personas que viven con el VIH/SIDA en Venezuela, Programa Nacional de SIDA/ITS, 4ta edición, 2010-2012.
51. Jaen A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E. Determinants of HIV progression and Assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy; PISCIS cohort (Spain) *JAIDS* 2008, 47, 47 (2) – 212-220.
52. Miro JM, Sued O, Plan AM, Pumarola T, Gallcert T. Avances en el Diagnóstico y Tratamiento de la Infección Aguda por el VIH, I. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004, 22 (10); 643-659.
53. Panel de Expertos de GESIDA y Plan Nacional Sobre el SIDA. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional Sobre el SIDA, Respecto al Tratamiento Antirretroviral en Adultos Infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, 2013.
54. Pelcher CD, Eron JJ, Golrun S, Gay C, Cohen MS. Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention *J Clin Invest* 2004: 937-945.
55. Roegl C, Walf E, Jessen H, Schewe K, Rausch M, Goelz J. No benefit from early treatment in primary HIV infection? 14th CROI, Los Angeles 2007 (abstract 125LB).
56. SAXPE, Islam R, Walensky PP, Losena E, Westeen MC, Goldie SJ. Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis, *Clin Inf Dis* 2005, 41 (9); 1316-1323.
57. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta analysis. *AIDS* 2009; 23(11):1397-1404.

CAMBIO DE TARV EN ADULTOS

58. Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, Liegler T, Aweeka F, et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV infection. *J Infect Dis* 2005; 192 (9):1537-1544.
59. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013, Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida, España.
60. Moore RD, Keruly JC, Gebo KA. An Improvement in Virologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Clinical Practice From 1996 Through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 195-198.
61. Murphy R, DaSilva B, Mc Millan F. Seven Year Follow-up of a Lopinavir/ritonavir (LPV/r)-Based Regimen in Antiretroviral (ARV)-Naïve Subject. 10th European AIDS Conference; November 17-20. Dublin, Ireland 2005. Abstract Pe 7.913.
62. Gulick RM, Meibohm A, Haulir D. Six-Year Follow-Up of HIV-1 Infected Adults in a Clinical Trial of Antiretroviral Therapy With Indinavir, Zidovudine and Lamivudine. *AIDS* 2003, 17(16):2345-9.
63. Phillips AN, Miller V, Sabin C. Durability of HIV-1 Viral Suppression Over 3.3 Year with Multi-Drugs Antiretroviral Therapy in Previously Drug-Naïve Individuals. *AIDS* 2001; 15(18): 2379-84.
64. Haubrich RH Little SJ, Currier JS. The Value of Patients Reported Adherence to Antiretroviral Therapy in Predicting Virologic and Immunologic Response. Californian Collaborative Treatment Group. *AIDS* 1999; 13(9): 1099-107.
65. Gulick RM, Ribaud HO, Shikuma CM. Triple-Nucleoside Regimens Versus Efavirenz-Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2004, 350: 1850-61.
66. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL. A Randomized Trial to Study First-Line Combination Therapy with or Without a Protease Inhibitor in HIV-1 Infected Patients. *AIDS* 2003; 17(7): 987-999.
67. Polis MA, Sidorou IA, Yoder C. Correlation Between Reduction in Plasma HIV-1 RNA Concentration 1 Week After Start of Antiretroviral Treatment and longer-Term Efficacy. *Lancet* 2001; 358(92959):1760-5.
68. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of Viral Suppression in Patients on Stable Therapy for HIV-1 Infection Is Predicted by Plasma RNA Level After 1 Month of Treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25(1): 36-43.

James WT, Cohen S, Weaing AMJ. Transient Relapses (“Blips”) of Plasma HIV-RNA Levels During HAART Are Associated With Drug Resistance. *JAIDS* 2001; 28: 105-113.

69. Havlir DV, Basset R, Levitan D. Prevalence and Predictive Value of Intermittent Viremia With Combination HIV Therapy. *JAMA* 2001; 28: 171-179.
70. Easterbrook Pa, Ives N, Waters A. The Natural History and Clinical Significance of Intermittent Viremia in Patients With Initial Viral Suppression to < 400 cop/ml. *AIDS* 2002, 16: 1521-27.
71. Lau B, Gange SJ, and Moore RD. Risk of Non-AIDS-Related Mortality May Exceed Risk of AIDS-Related Mortality Among Individuals Enrolling Into Care With CD4+ Counts Greater Than 200 cells/mm³. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44 (2): 179-87.
72. Moore DM, Hogg RS, Wood E. Discordant Immunologic and Virologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy Are Associated With Increased Mortality and Poor Adherence to Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(3): 288-293.
73. Losina E, Islam R, Pollock AC. Effectiveness of Antiretroviral Therapy After Protease Inhibitor Failure: An Analytic Overview. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 1613-22.
74. Mocroft A, Ledergerber B, Viard JP, Staszewski S, Murphy M, Chiesi A. Time to virological failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study group. *J Infect Dis* 2004; 190 (11): 1947-1956.
75. Fessel WJ, Follansbee SE, Young TP. Salvage therapy and formulation of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24 (2): 194-5.
76. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P. Predictors of trend in CD4 positive T cell count and mortality among HIV1 infected individuals with virological failure to all three antiretroviral drug classes. *Lancet* 2004; 364(9428):51-62.
77. Phillips AN, Leen C, Wilson A, Anderson J, Dunn D, Schwenk A. Risk of extensive virological failure to the three original antiretroviral drug classes over long-term follow up from the start of therapy in patients with HIV infection: an observational cohort study. *Lancet* 2007; 370 (9603): 1923-1928.
78. Montaner J, Guimaraes D, Chung J, Gafoor Z, Salgo M, DeMasi R. Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV 1 disease. *HIV Clin Trials* 2005; 6(6):281-290.

80. Ledergerber B, Egger M, Opravil M. Clinical Progression and Virological Failure on Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-1 Patients: A Prospective Cohort Study Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999; 353 (9156): 863-8.
81. Cooney E L. Clinical Indicators of Immune Restoration Following Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 224-233.
82. Arno A, Ruiz L, Juon M. Efficacy of Low-Dose Subcutaneous Interleukin - 2 to Treat Advanced Human Immunodeficiency Virus 1 in Persons With <250/ml CD4 T Cell and Undetectable Plasma Virus Load. *J Infect Dis* 1999;180(1): 56-60.
83. Katlama C, Carcelain G, Duvivier C. Interleukin-2 Accelerates CD4-Cell Reconstitution in HIV-Infected Patients With Severe Immunosuppression Despite Highly Active Antiretroviral Therapy: The ILSTIM Study-ANRS 82. *AIDS* 2002;16(15): 2027-34
84. Berenger J, Ribra Santasusana J, Rubio R. Characteristics and Outcome of AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma in Patients Treated With HAART. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, 2006; February 5-8, Abstract 829.
85. Moore RD, Keruly JC, Gebo KA. An Improvement in Virologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Clinical Practice From 1996 Through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 195-198.
86. Phillips AN, Miller V, Sabin C. Durability of HIV-1 Viral Suppression Over 3.3 Year with Multi-Drugs Antiretroviral Therapy in Previously Drug-Naïve Individuals. *AIDS* 2001; 15(18): 2379-84.
87. Lau B, Gange SJ, and Moore RD. Risk of Non-AIDS-Related Mortality May Exceed Risk of AIDS-Related Mortality Among Individuals Enrolling Into Care With CD4+ Counts Greater Than 200 Cell/mm³. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44 (2): 179-87.
88. Moore DM, Hogg RS, Wood E. Discordant Immunologic and Virologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy Are Associated With Increased Mortality and Poor Adherence to Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(3): 288-293.
89. Marimoutou C, Chene G, Mercie P. Pronostic Factors of Combined Viral Load and CD4+ Cell Count Response Under Triple Antiretroviral Therapy, Aquitaine Cohort 1996-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 161-167.
90. Losina E, Islam R, Pollock AC. Effectiveness of Antiretroviral Therapy After Proteasa Inhibitor Failure: An Analytic Overview. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 1613-22.
91. Ledergerber B, Egger M, Opravil M. Clinical Progression and Virological Failure on Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-1 Patients: A Prospective Cohort Study

Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999; 353(9156): 863-8.

92. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents. 29-31. January 2013.
93. C Hoffmann, JK Rockstroh, BS Kamps. *HIV Medicine* 2007. Drug – Drug interactions. 767-769. 15th Edition.
94. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal. 18-49. Versión 2007.
95. C. Klein, T Zhu, YL Ch. Effect of efavirenz on lopinavir/ritonavir pharmacokinetics from a new tablet formulation 2005. Abstract 4 3/2. 10th EACS. Dublin.
96. Negrodo E, Bonjoch A, Paredes R, Puig J, Clotet B. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis* 2005; 41(6):901-905.
97. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, Ravasi G, Blanco JL, Larrousse M. Pancreatic toxic effects associated with the co-administration of didanosine and tenofovir in HIV infected adults. *Lancet* 2004; 364:65-67.
98. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther* 2005; 10(1):171-177.
99. Perez Elias MJ, Moreno S, Gutierrez C, Lopez D, Abaira V, Moreno A. High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. *AIDS* 2005; 19(7):695-698.

NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON VIH

100. American Academy of Pediatric. Supplement to *Pediatrics*. Antiretroviral therapy and medical management of pediatric HIV infection and 1997 USPH/IDSA report on the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 1998; 107: 1005 – 1085.
101. CDC. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43(No RR-12): 1-10.

102. Mofenson L, Korelitz J, Meyer WA. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent and long-term mortality risk in HIV-1 infected children. *J Infect Dis* 1997; 175: 1029-38.
103. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P. Combination treatment with zidovudine, didanosine and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997; 336:1343-9.
104. American Academy of Pediatric. Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Pickering LK, backer CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th edition. Elk Grove Village,IL: American Academy of Pediatrics 2009; pp 380-400.
105. Nielsen-SainesK, WattaDh, Santos VV. Phase III randomized trial of the safety and efficacy of three neonatal antiretroviral regimens for preventing intrapartum HIV-1 transmission (NICHHD HPTN 040/PACTG 1043). 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2011.
106. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2012.
107. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, 2011
108. PENTA Steering Committee: PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Medicine* 2009; 10: 591-613.
109. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and Infected Children *MMWR* 2009; 58: pp 1-179.
110. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA; CHER Study Team. Early antiretroviral therapy and mortality among HIVinfected infants. *N Engl J Med*. 2008;359 (21): 2233-44.
111. LePrevost M, Green H, Flynn J, Head S, Clapson M, Lyall H, Vas Novelli, Farrelly L, Walker S, Burger D, Gibb M. Adherence and Acceptability of Once Daily Lamivudine and Abacavir in Human Immunodeficiency Virus Type-1 Infected Children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (6):533-37.
112. Pediatric European Network for Treatment o AIDS/ PENTA: Pharmacokinetic study of once daily versus twice daily abacavir and lamivudine in HIV type-1 infected children aged 3 – 36 months. *Antivir Therapy* 2010; 15(3): 297-305.

113. Gibb D, Walker A, Kaye S et al Evolution of antiretroviral phenotypic and genotypic drug resistance in antiretroviral-naïve HIV-1-infected children treated with abacavir/lamivudine, zidovudine/lamivudine or abacavir/ zidovudine, with or without nelfinavir (The PENTA 5 trial) *Antivir Ther* 2002; 7(4):293-303.
113. Ravindra K, Gibb D, Pella D Management of paediatric HIV, resistance. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(3): 256-263.
114. PENPACT-1: First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2011; (4): 273-83.
115. Penazzato M, Giaquinto C: Role of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Treating HIV-Infected Children. *Drugs* 2011; 71(6): 2131-49.
117. King J, Nachman ShYogev R, Hodge J, Aldrovandi G Damle B, Smith E, Wiznia A, Acosta E Single-dose pharmacokinetics of enteric-coated didanosine in HIV-infected children. *Antivir Ther* 2002; 7(4):267-279.
118. Moorthy A, Kuhn L, Coovadia A, et al. Induction therapy with protease-inhibitors modifies the effect of nevirapine resistance on virologic response to nevirapine-based HAART in children. *Clin Infect Dis* 2011; 52(4):514-521.
119. Chadwick EG, Pinto J, Yogev R, et al. Early initiation of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 weeks of age: pharmacokinetics and 24-week safety and efficacy. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28 (3): 215-219.
120. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* 2007; 44(11):1484-92.
121. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med* 2010; 363 (16):1510-1520.
122. Palumbo P, Violari A, et al. NVP- vs LPV/r-based ART among HIV+ Infants in Resource-limited Settings: The IMPAACT P1060 Trial. Paper presented at: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 27-March 3, 2011; Boston, MA. Abstract 129LB.
123. Davies MA, Moultrie H, Eley B, et al. Virologic failure and second-line antiretroviral therapy in children in South Africa -The IeDEA Southern Africa Collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 March 1; 56(3):270-8.

124. Read JS. The immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in children born to human immunodeficiency virus-infected women. Women and Infants Transmission Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(5):391-7.
125. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Pediatric AIDS. Measles Immunization in HIV-infected children. *Pediatrics* 1999;103:1057-1060.
126. Felten NW, Leichsenring M. Use of BCG in high prevalence areas for HIV. *Trop Med Parasitol* 1995;46(2):69-71.
127. Suárez José Antonio, Naranjo Laura, Escalona Lady, Villalobos Héctor. Abordaje diagnóstico, tratamiento antiretroviral e inmunizaciones en el niño infectado con el VIH/SIDA, XIV Jornadas Nacionales de Infectología y IX Jornadas Nororientales Hotel Golden Rainbow Maremares Resort, Puerto La Cruz, Octubre - Noviembre 2003
128. Instituto de Medicina Tropical. Primer Consenso Venezolano de Inmunización en Pacientes Inmunosuprimidos, Venezuela 2005.
129. Siciliano Luigina, López María Graciela, López Diana, Valery Francisco, Ramírez Susan, Navas Rafael. Fallas en la Implementación de Medidas de Prevención de la transmisión Vertical de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. *Arch Venez Puer Ped* 2006; 69(4):142-148.
130. Gómez Bertha, Alonso Mónica. Tratamiento antiretroviral de la infección por VIH en niños en Latinoamérica y el Caribe: En la ruta hacia el acceso universal. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. 2008; OPS/OMS.
131. Simonds RJ, Brown TM, Thea DM, Orloff SL, Steketee RW, Lee FK, Palumbo PE, Kalish ML. Sensitivity and specificity of a qualitative RNA detection assay to diagnose HIV infection in young infants. *Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. AIDS* 2008; 12(12): 1545-9.
132. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J. Mother to Child transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22:289-299
133. Scavalli, Claudia Palladino Sili C, Mandelbrot L, Berrebi A. Twin pregnancy as a risk factor for mother-to-child transmission of HIV-1: trends over 20 years. *AIDS* 2007; 21:993-1002.
134. Barclay, Laurie. Guidelines Revised on use of 7-valent pneumococcal Conjugated Vaccine in Children. *MMWR* 2008; 57:343-344.

135. Duncan A, Madhi S, LouwCh, Bos P, Tumbo J, Werner C, Bicer C, De Vos B, Delem A, Han H. Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Human Immunodeficiency Virus-positive Infants in South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2011. 30:125-130.
136. American Academy of Pediatric. Supplement to Pediatrics. Antiretroviral therapy and medical management of pediatric HIV infection and 1997 USPH/IDSA report on the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 1998; 107: 1005 –1085.
137. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Organización Mundial de la Salud (OMS). La Epidemia de SIDA, Situación en Diciembre de 2007.
138. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United State. April 29, 2009; pp1-90.
139. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009; pp 73 - 74.
140. CDC. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43(No RR-12): 1-10.
141. Mofenson L, Korelitz J, Meyer WA. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent and long-term mortality risk in HIV-1 infected children. *J Infect Dis* 1994; 175: 1029-38.
142. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P. Combination treatment with zidovudine, didanosine and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997; 336:1343-9.
143. American Academy of Pediatric. Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Pickering LK, backer CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics ; 2009: pp 380-400.
144. Centers for Disease Control And Prevention (1999). USPH/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR*. 1999;48(RR-10):1-59, 61-66.
145. Read JS, et al (1998). The immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in children born to human immunodeficiency virus-infected women. Women and Infants Transmission Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998 May;17(5):391-7.

146. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Pediatric AIDS (1999). Measles Immunization in HIV-infected children. *Pediatrics*;103:1057-1060.
147. Felten NW, Leichsenring M. Use of BCG in high prevalence areas for HIV. *Trop Med Parasitol*, 1995;46(2):69-71.

RECOMENDACIONES EN LA EMBARAZADA CON VIH

148. Anderson J. A guide to the clinical care of women with HIV. USA: Health Resources and Services Administration 2008.
149. Connor EM, Sperling RS, Gelber R. Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331 (18): 1173-80.
150. Gilbert M, Leyes M, Salvá F, Ciria L, Servera C, González L, Montoliu E, Ruiz R. Protocolo para la profilaxis de la transmisión vertical del VIH en obstetricia. Sección de Medicina Prenatal. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Son Dureta 2001.
151. Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States 2012.
152. Luisana Gómez. Conferencia Internacional de Derechos de la Niñez y Adolescencia. Derechos sexuales reproductivos de niños, niñas y adolescentes en Venezuela, Universidad Central de Venezuela 2005; Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
153. Ruth E. Tuomala and Sigal Yawetz. Protease Inhibitor Use During Pregnancy: Is There an Obstetrical Risk?. *The Journal of Infectious Diseases* 2006;193:1191-4.
154. Claire L. Townsend, Mario Cortina-Borja, Catherine S. Peckham and Pat A. Tookey. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS* 2007, 21:1019- 1026.
155. Carvajal A, López Mora J, Garrido E, Aché A, Ferreira A, Morillo M, Silva M, Guerra M.E, Martín A. Antiretroviral prophylaxis in 110 HIV-infected pregnant women in Venezuela: AIDS - XVI International AIDS Conference 2006: Abstract no. CDC0588.
156. Elinor Garrido, Ana Carvajal, Ángela Troncone, Hílder Benítez, Amando Martín. Oportunidades perdidas en la prevención de la transmisión vertical del VIH -Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central

de Venezuela.. VII Congreso Venezolano de Infectología “Dr. Belisario Gallegos”. XIV Jornadas Guayanesas de Infectología Cd Bolívar 2006.

157. Nogueira SA; Lambert JS; Albuquerque AL; Rodrigues R; Reis S; Bornia R; Dias M; Barbosa R; Sztanjbok D; Santos AL; Blattner W; Constantine NT. Assessment of a rapid HIV test strategy during labor: a pilot study from Rio de Janeiro, Brazil. *J Hum Virol* 2001; 4(5):278-82 .
158. Sherr L; Fox Z; Lipton M; Whyte P; Jones P; Harrison U. Sustaining HIV testing in pregnancy- evaluation of routine offer of HIV testing in three London hospitals over 2 years. *AIDS Care* 2006; 18(3):183-8.
159. John W. Wilson. MD Update on Antiretroviral Drug Resistance Testing: Combining Laboratory Technology With Patient Care *AIDS Read* 2003;13 (1):25-38.
160. Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy Nucleoside/Nucleotide Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors. Supplement: Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy NIH. Gov. USA 2006.
161. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA. Shortcourse zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 353(9155):773-80.
162. Gray J. PETRA Trial Study Team. The PETRA study: early and late efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. “Breaking the Silence”, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa - 9-14 July.
163. Guay LA, Musoke P, Fleming T. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9181):795-802.
164. Villalobos N. Características de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana en la región zuliana, *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002; 62(3):175-187.
165. Paul Brennan-B, Mark P, Philip R. Enfuvirtide prevents vertical transmission of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does not cross the placenta. *AIDS* 2006; 20:285–299.
166. Jane Hitti, MD; Lisa M. Frenkel, MD; Alice M. Stek, MD; Sharon A. Nachman, MD; David Baker, MD; Maternal Toxicity With Continuous Nevirapine in Pregnancy: Results From PACTG 1022 . *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(3):772-776.
167. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol* 2005; 25: 555–556.

EFFECTOS ADVERSOS

168. Brinkman K, Smeitink J, et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor is a key factor in pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354 (9148):112-5.
169. Boesecke C, Cooper C. Toxicity of HIV protease inhibitors: Clinical considerations. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3:653-59.
170. Martinez E, Blanco J. Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15(10):1261-8.
171. Jablonowski H, Arasteh K, Staszewski S. A dose comparison study of didanosine in patients with very advanced HIV infection who are intolerant to or clinically deteriorate on zidovudine. German ddi Trial Group. *AIDS* 1995; 9(5):463-9.
172. De la R, Harris M, Uyeda L. Life-threatening reaction after first ever dose of abacavir in a HIV-1 infected patient. *AIDS* 2004;18(3):578-9.
173. Mallal S, Phillips E, Carosi G. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358(6):568-79.
174. Dalakas M, Illa I, Pezeshkpour G. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 322(16):1098-105.
175. Riddler S, Smith E, Cole S. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003; 289:2978-82.
176. Walli R, Herfort O. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998;12:167-73.
177. Ben-Romano R, Rudich A, Torok D. Agent and cell-type specificity in the induction of insulin resistance by HIV protease inhibitors. *AIDS* 2003; 17:23-32.
178. Carr A, Emery S, Law M. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361:726-35.
179. Carr A, Samaras K, Chisholm D. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351:1881-3.
180. The DAD Study Group. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.
181. Rudich A, Vanounou S, et al. The HIV protease inhibitors nelfinavir induces insulin resistance and increases basal lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 2001; 50:1425-31.

182. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003;4(1):62-6.

INTERACCIONES

183. Cervantes GM, Sala RM, Segura PF. Osteonecrosis en pacientes con HIV. *AIDS* 2003; 6: 106-114.
184. Moreno S, Hernández B, Dronda F. Antiretroviral therapy in AIDS patients with tuberculosis. *AIDS Rev* 2006; 8:115-24.
185. Ribera E, Pou L, Lopez R, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:450-3.
186. Falcon R, Kakuda T. Drug interactions between HIV protease inhibitors and acid-reducing agents. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(2):75-89.
187. Yajiwchuk E, Foisy M, Hughes C. Complexity of interactions between voriconazole and antiretroviral agents. *ANN Pharmacother* 2008; 42(5):698-703.

ADHERENCIA

188. Celentano DD, Galai N, Sethi AK. Time to initiating highly active antiretroviral therapy among HIV-infected injection drug users. *AIDS* 2001; 15:1707-15.
189. Frederick L. A, Jo Anne M, John H. Developing a Directly Administered Antiretroviral Therapy Intervention for HIV–Infected Drug Users: Implications for Program Replication. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S376–S387.
190. Alemayehu A, Kifle W, Sofonias G, Belaineh G and Kebede D. Predictors of adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected persons. *BMC Public Health* 2008; 8:458-65.
191. Chesney MA: Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30: S171-S76.
192. Bruno Spire, Segolene Duran, Marc Souville. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med* 2002; 54:1481-1496.
193. Stirratt Michael J, Remien Robert H. The Role of HIV Serostatus Disclosure in Antiretroviral Medication Adherence. *AIDS Behav* 2006; 10(5):483-93.
194. Kumarasamy N, Safren Steven A, Raminani Sudha R, et.al: Barriers and facilitators to antiretroviral medication among HIV positive patients in Chennai, India: a qualitative study. *AIDS Patient Care and STDs* 2005; 19(8):526-537.

195. Stone Valerie E, Jamie Jordan, Jerry Tolson: Perspectives on Adherence and Simplicity for HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: Self-Report of the Relative Importance of Multiple Attributes of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Regimens in Predicting Adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(3):808-816.
196. Kapadia F, Vlahov D, Donahoe RM, Friedland G. The role of substance abuse in HIV disease progression: reconciling differences from laboratory and epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1027–34.
197. Arnsten JH, Li X, Mizuno Y, Knowlton AR Factors associated with antiretroviral therapy adherence and medication errors among HIV-infected injection drug users
198. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46 Suppl 2:S64-71.
199. Reisner SL, Mimiaga MJ, Skeer M, Perkovich B. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Top HIV Med* 2009; 17(1):14-25.
200. Sandelowski M, Voils CI, Chang Y, Lee EJ. A systematic review comparing antiretroviral adherence descriptive and intervention studies conducted in the USA. *AIDS Care* 2009; 21(8):953-66.
201. C.H. Hinkin, PhD, S.A. Castellon, PhD, R.S. Durvasula Medication adherence among HIV+ adults. *Neurology* 2002; 9:1944-1950.
202. Christopher C, Anne C. B, John B. Relationship of Prospective Memory to Neuropsychological Function and Antiretroviral Adherence. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2009; 24(6):547-554.
203. Brew BJ, Crowe SM, Landay A, Cysique LA, Guillemin G. Neurodegeneration and ageing in the HAART era. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009; 4:163–174.
204. Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1249–1253.
205. Ettenhofer ML, Hinkin CH, Castellon SA, et al. Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17:281–290.
206. Tozzi V, Balestra P, Galgani S, et al. Neurocognitive performance and quality of life in patients with HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19:643–652.
207. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007; 21:1915–1921.

208. Brew BJ. AIDS dementia complex. In: Berger J, Portegies P, eds. AIDS/HIV and the nervous system: handbook of clinical neurology. Vol.85. Amsterdam: Elsevier Press 2007:79–92.
209. Godin G, Côté J, Naccache H, Lambert LD, Trottier S. Prediction of adherence to antiretroviral therapy: a one-year longitudinal study. AIDS CARE. 2005 May;17(4):493-504.
210. Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV associated dementia. Neurology 2004; 63 (11):2084–2090.
211. Guía práctica del SIDA: clínica, diagnóstico y tratamiento, Gatell J.M, Clotel B, Podzamzer D, Miro J.M, Mallolas J, 8va ed; 2005.

COINFECCIÓN TB-VIH Y VHB-VIH

212. Del Rossi, Hernández, Castro, Guevara. “Tuberculosos en Pacientes Adultos con SIDA: Correlación Clínico-Patológica”. Trabajo Especial de Investigación. Post-grado de Medicina Interna. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela, 2007.
213. Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH: Guías para programas nacionales y otros interesados directos 2012.
214. Norma del Programa Nacional Integrado de Control de la Tuberculosis. MPPS, 2006.
215. Samandari T. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377(9777):1588–1598.
216. Martinson NA. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV Infection. New England Journal of Medicine 2011; 365(1):11–20.
217. Severe P et al. Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Adults in Haiti. New England Journal of Medicine 2010; 363(3): 257-65.
218. Blanc F.X. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. New England Journal of Medicine 2011; 365(16): 1471-81.
219. Havlir D.V. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. New England Journal of Medicine 2011; 365(16):1482-91.
220. Abdool Karim S.S. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment. New England Journal of Medicine 2011; 365(16):1492-501.
222. EACS Guidelines. Version 6 October 2011.

223. AIDS Research and Treatment. Challenges in providing treatment and care for Viral Hepatitis among Individuals co-infected with HIV in Resource– Limited Setting. Volume 2012; pag 10.
224. Worl J. Gastroenterology Impact of comorbidities on the severity of chronic hepatitis B at presentation 2012; 18(14) 1616-1621.
225. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV1-Infected adults and adolescents considerations for antiretroviral use in patient with coinfections, DHHS USA 2013.
226. Spradlin PR, Richardson JT, Buchaz K. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection among patients in the HIV outpatient study, 1996-2007. J Viral Hep 2010; 123-6.
227. AIDS 3: Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection. AIDS 2006; 20: 1951-1954

ANCIANOS

228. Guidelines for the use of Anteretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. AIDSinfo. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Last update and last reviewed March 27,2012.
229. Guías para el manejo del Tratamiento antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA en Venezuela,2010-2012. Cuarta Edición.
230. Lugo L. Evaluación de la Respuesta al Tratamiento Antirretroviral en Pacientes mayores de 50 años de edad viviendo con VIH/SIDA.Postgrado de Enfermedades Infecciosas del Adulto. HUC-UCV 2011.

RESPUESTA SERODISCORDANTE

231. Tuboi SH, Pacheco SH, Harrison LH. Mortality associated with discordant responses to antiretroviral therapy in resource-constrained settings. J Acquir Immune Defic Syndr 2010; 53 (1): 70-77.
232. Zoufaly T. Clinical Outcome of HIV-Infected Patients with discordant virological and inmunological and inmunological response to antiretroviral therapy. JID 2010; 203 (1 February).

SIFILIS

233. Dowell ME, Ross PG, Musher DM. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. Am J Med 1992; 93:481–8.

234. Smith NH, Musher DM, Huang DB. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. *Int J STD AIDS* 2004;15:328–32.
235. Muñoz-Pérez MA, Rodríguez-Pichardo A, Camacho Martínez F. Sexually transmitted diseases in 1161 HIV-positive patients: a 38 month prospective study in southern Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 221-26.
236. Chesson HW, Heffelfinger JD, Voigt RF, Collins D. Estimates of primary and secondary syphilis rates in persons with HIV in the United States. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 265-9.
237. Carlos Pérez C, Inés Cerón A, Gino Fuentes L, Cristian Zañartu Sb, M Elvira Balcells M, Cristina Ajenjo H, Ricardo Rabagliati B, Jaime Labarca L, Guillermo Acuña L. Coinfecciones por virus hepatitis B, virus hepatitis C, *Treponema pallidum* y *Toxoplasma gondii* en la cohorte de pacientes VIH positivos en control en la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 641-648.
238. Libois A, De WS, Poll B. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis* 2007; 34:141–4.
239. Ghanem KG. Sensitivity and specificity of lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms reply. *Clin Infect Dis* 2009; 49:162–3.
240. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369–76.

RCV Y VIH

241. Documento de consenso de Gesida y PNS sobre el tratamiento antirretroviral del adulto, España, 2013.
242. David H. Shepp, MD. Studies on Inflammation in HIV; 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections CROI, Seattle, WA March 5 - 8, 2012.
243. Estrada V and Portilla J. Dyslipidemia related to antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2011; 49-56.
244. Portilla J. Factores de riesgo cardiovascular dependientes del paciente en población con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(Supl 1):10-16.
245. Pérez-Camacho I, Camacho B, Torre J y Rivero A. Factores de riesgo cardiovascular dependientes del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(Supl 1): 24-32.

246. Álvarez Escobar MC. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente con infección por VIH. Rev méd electrón[Seriada en línea] 2010;32(1).
247. Allison C. R, McComsed G. Posted: Assessment and Modification of Cardiovascular Disease Risk in the HIV-infected Individual. Future Virology 2011; 6(3):307-320.
248. De Socio GV. Relations between cardiovascular risk estimates and subclinical atherosclerosis in naive HIV patients: results from the HERMES study International Journal of STD-AIDS 2010; 21: 267–272.
249. Castro C. Comparación de tres métodos para la estimación del riesgo cardiovascular en una población de pacientes con infección por VIH. Med Int Mex 2011; 27(5):439-445.
250. FDA, Drug Safety Communication: Safety Review update of Abacavir and possible increased risk of heart attack. Drugs 2011;5-15.
251. Michel P H, Jean-Charles F.Reducing Residual Vascular Risk in patients with atherogenic dyslipidemia: Where do we go from here? Clin Lipidology 2010; 5(6):811-826.
252. Vilela L, Tura M. Risk of coronary artery disease in individuals infected with HIV. Braz J Infect Dis 2011; 15(6): 521-527.
253. Eron J, Young B. Switch to raltegravir-based regimen versus continuation of lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infection patient with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double blind, randomized controlled trials. Lancet 2010; 62041-9.
254. Martinez E, Larrouse M. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitor in HIV-infected patients: The Spiral Study. AIDS 2010; 24:1697-1707.
255. Judith J, Prochaska J, Joan F. Risk of Cardiovascular Serious Adverse Events Associated With Varenicline Use for Tobacco Cessation; Systematic Review and Meta-Analysis. BMJ 2012; 24-28.
256. M. Aboud, et al, Cardiovascular risk evaluation and antiretroviral therapy effects in an HIV cohort: implications for clinical management: the CREATE 1 study. Int J Clin Pract 2010; 64, 9, 1252–1259.
257. Molina R. Manejo clínico de hipertensión primaria en adulto, National Institute for Health and Clinical Excellence: Guía de referencia rápida. Agosto 2011.
258. Monforte AD. DAD. No association between ATMI and increased risk of MI or stroke; abstract 823. CROI 2012.
259. Moyle G. Sweet: switch to TDF/FTC associated with improved lipid profile. abstract 028, IAS 2012.

260. Dinex E. FDA metaanalysis of risk of myocardial. Abstract 808. CROI 2011.

LINFOMA Y SK-VIH:

261. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin Lymphoma in HIVinfected patients. *Br. J. Haematol* 2007; 136:685
262. Hoffman C, Wolf E, Fatkenheuer G. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-relate lymphoma. *AIDS* 2003; 17:1521.
263. Thirlwell C, Sarker D, Stebbing J, Bower M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma in the era of HAART. *Clin Lymphoma* 2003; 4:86.
264. Strauss D. Simplified prognostic indicators for AIDS-related lymphoma. *Blood* 2006; 107:3819.
265. Straus D. HIV-associated lymphoma: promising new results, but with toxicity. *Blood* 2005; 105:1842.
266. Kelemen K, Cao W, Loann C. Primary mediastinal large B-cell lymphoma in HIV: report of two cases 2009; 2:45.
267. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma:simultaneoustreatmentwithcombinedcyclophosphamide,doxorubicin, vincristin, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival-results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 2006; 106:1560.
268. Sparano J, Lee J, Kaplan L. Rituximab plus on current infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated, B-cell non- Hodgkins lymphoma. *Blood* 2009; 115: 5.
269. Willis H, Navarro M, Lawrence D, Kaplan D. AIDS related lymphoproliferative disease. *Blood* 2006; 107:13-20.
270. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin Lymphoma in HIVinfected patients. *British Journal of Oncology* 2006;36:685.
271. Re A, Michieli M, Asari S. High dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood* 2009; 114:1306.
272. Patel M, Philip V, Fazel F. Human Immunodeficiency Virus Infection and Hodgkin's Lymphoma in South Africa: an emerging problem. *Advances in Hematology* 2011; 163: 1-5.
273. DeVita V. AIDS-related malignancies. In: DeVita V, Vincent T Jr, eds. *Cancer: Principles and Practice of Clinical Oncology*. Vol 8. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams, & Wilkins; 2008: 2404-2407.

274. Renwick N, Halaby T, Weverling GJ. Seroconversion for human herpesvirus 8 during HIV infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998;12(18):2481-8.
275. Jacobson LP, Jenkins FJ, Springer G. Interaction of human immunodeficiency virus type 1 and human herpesvirus type 8 infections on the incidence of Kaposi's sarcoma. *J Infect Dis* 2000;181(6):1940-9.
276. Escalon MP and Hagemester FB. AIDS-Related Malignancies. In: Kantarjian HM, Wolff Ra, and Koller CA. *MD Anderson Manual of Medical Oncology*. McGraw-Hill 2006: 903-910.
277. Nawar E, Mbulaiteye SM, Gallant JE, Wohl DA, Ardini M, Hendershot T. Risk factors for Kaposi's sarcoma among HHV-8 seropositive homosexual men with AIDS. *Int J Cancer* 2005;115(2): 296-300.
278. Krown SE. Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(3): 399-402.
279. Chachoua A, Krigel R, Lafleur F. Prognostic factors and staging classification of patients with epidemic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1989; 7(6): 774-80.
280. Cattelan AM, Calabro ML, De Rossi A. Long-term clinical outcome of AIDS-related Kaposi's sarcoma during highly active antiretroviral therapy. *Int J Oncol* 2005; 27(3): 779-85.
281. Bower M, Nelson M, Young AM. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 5224-8.
282. Sgadari C, Barillari G, Toschi L. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med* 2002; 8(3): 225-32.
283. Giuseppe D. Management of AIDS-related Kaposi sarcoma. *Lancet Oncol* 2007; 8: 167-76.

RENAL Y VIH

284. Resumen Mundial sobre la Pandemia VIH/SIDA, Datos estimados OMS-ONUSIDA, Dec 1997.
285. Centers for Disease Control. Surveillance for occupationally acquired HIV infection, United States, 1981-1992. *MMWR* 1992; 41: 823-825.
286. Centers for Disease Control. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR* 1987; 36: 1S-18S.

287. Consejo de Hemodiálisis, Asociación Nefrológica de la Ciudad de Buenos Aires, Julio de 1993. Normas de bioseguridad universales para su aplicación en los servicios de hemodiálisis: Conclusiones de las Primeras Jornadas de Bioseguridad en Diálisis. *Nefrol. Diál. y Transpl* 1994; (5): 1-18.
288. Barril G, González Parra E, Alcazar R, Arenas D, Campistol JM, Caramelo C, Carrasco M, Carreno V, Espinosa M, García Valdecasas J, Gorriz JL, López MD, Martín L, Ruiz P, Terruel JL. Spanish Society of Nephrology. Guidelines on hemodialysis-associated viral infections. *Nefrología*. 2004; 24 Suppl 2:43-66. 6.
289. Dyer, E. Argentinian doctors accused of spreading AIDS. *Br J Med* 1993; 307:84.
290. Gerberding JL. University of California-San Francisco Task Force on AIDS. Recommended infection-control policies for patients with human immunodeficiency virus infection: An update. *N Engl J Med* 1986; 315:1562-1564.
291. CDC. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *Infection Control Practices for Hemodialysis Units*. *MMWR* 2001; 50:1-41.
292. Lacson E, Teng M, Ong J, Vienneau L, Ofsthun N, Lazarus JM. Antibody response to Engerix-B and Recombivax HB hepatitis B vaccination in end-stage renal disease. *Hemodial Int*. 2005; 9(4): 367-75.
293. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). Prevention and management of HBV, HCV and HIV in HD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 (suppl 7):78-81.
294. CDC. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Precautions for clinical and laboratory staffs. *MMWR* 1982; 31:577-80.
295. CDC. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Precautions for health-care workers and allied professionals. *MMWR* 1983; 32:450-1.
296. McEvoy M, Porter K, Mortimer P, Simmons N, Shanson D. Prospective study of clinical, laboratory, and ancillary staff with accidental exposures to blood or other body fluids from patients infected with HIV. *Br Med J* 1987; 294:1595-7.
297. CDC. Update: Human immunodeficiency virus infections in health-care workers exposed to blood of infected patients. *MMWR* 1987;36:285-9.
298. Favero MS. Dialysis-associated diseases and their control. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital infections*. Boston: Little, Brown and Company 1985:267-84.

299. Richardson JH, Barkley WE. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service. DHHS (CDC) 1984; 84-8395.
300. Favero MS. Sterilization, disinfection, and antisepsis in the hospital. In: Manual of clinical microbiology. 4th ed, Washington, DC: American Society for Microbiology, 1985;129-37. 1
301. Garner JS, Favero MS. Guideline for handwashing and hospital environmental control, 1985. Atlanta: Public Health Service, Centers for Disease Control, 1985; DHHS publication no. 99-1117.