

Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas que Viven con el VIH/SIDA

SEGUNDA EDICIÓN

México 2005-2006

México 2005-2006

Secretaría de Salud

Consejo Nacional para la
Prevención y Control del SIDA
CONASIDA

Subsecretaría de Prevención
y Promoción de la Salud

Centro Nacional para la
Prevención y el Control del VIH/SIDA
CENSIDA

Herschel N° 119
Col. Anzures
Del. Miguel Hidalgo
México, DF, CP 11590

www.salud.gob.mx/conasida

**Guía de Manejo Antirretroviral de las
Personas que Viven con el VIH/SIDA**
SEGUNDA EDICIÓN
2005-2006
ISBN 970-721-261-6

PRIMERA EDICIÓN
ISBN 970-721-012-5

Impreso y Hecho en México
Printed and Made in Mexico

Para la reproducción parcial o total de esta Guía será necesario contar con la autorización por escrito de la Dirección General del Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA (CENSIDA).

Autores

COORDINADORES DEL COMITÉ DE ATENCIÓN INTEGRAL

- 1 DR. LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán
- 2 JOSÉ MÉNDEZ Frente Nacional de Personas que Viven con el VIH/SIDA, A.C. (FRENPAVIH)

SECRETARIADO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ATENCIÓN INTEGRAL

- 3 DRA. GRISELDA HERNÁNDEZ TEPICHÍN Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA (CENSIDA)

MÉDICOS DEL GRUPO DE TRATAMIENTO EN ADULTOS

- 4 DRA. VERÓNICA GAONA FLORES Centro Médico Nacional La Raza / Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
- 5 DR. MARIO JÁUREGUI CHIU Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)
- 6 DR. EDDIE ANTONIO LEÓN JUÁREZ CENSIDA
- 7 DR. CARLOS LÓPEZ MARTÍNEZ Clínica Especializada Condesa / Secretaría de Salud del Gobierno del DF
- 8 DR. JUAN JOSÉ MORALES REYES Hospital Civil de Guadalajara
- 9 DRA. LETICIA M. PÉREZ SALEME Centro Médico Nacional Siglo XXI / IMSS
- 11 DR. JAVIER ROMO GARCÍA Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)
- 12 DR. JUAN SIERRA MADERO Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán

MÉDICOS DEL GRUPO DE TRATAMIENTO EN NIÑOS

- 13 DRA. NORIS PAVIA RUZ Unidad de Medicina Experimental del Hospital General de México / Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
- 14 DR. JAVIER ORTIZ IBARRA Instituto Nacional de Perinatología / Secretaría de Salud
- 15 DR. MIGUEL CASHAT CRUZ Hospital Infantil de México / Secretaría de Salud
- 16 DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ Instituto Nacional de Pediatría / Secretaría de Salud
- 17 DR. GERARDO PALACIOS MONTERREY

SOCIEDAD CIVIL

- 17 PROF. LUIS ADRIÁN QUIROZ MEXSIDA
- 18 DR. MANUEL FEREGRINO GOYOS REDSIDA

DIRECCIÓN EDITORIAL

DR. JORGE SAAVEDRA L.

COORDINACIÓN TÉCNICA

DRA. GRISELDA HERNÁNDEZ TEPICHÍN

REVISIÓN TÉCNICA

DR. UBALDO RAMOS ALAMILLO

DR. ENRIQUE GÓMEZ BASTIDAS

COORDINACIÓN EDITORIAL

JOSÉ GARCÍA FRÍAS

DISEÑO DE PORTADA

MEXSIDA

Índice

Presentación	7
1 Evaluación Inicial de las Personas que Viven con el VIH/SIDA	9
2 Tratamiento Antirretroviral en Adultos	11
2.1 Criterios para el Inicio de Tratamiento	11
2.2 Esquema de Tratamiento en Personas con Infección Crónica por el VIH/SIDA sin Tratamiento Previo	14
2.3 Criterios de Cambio de Tratamiento por Falla Terapéutica	38
2.4 Esquema de Tratamiento Después de Falla Terapéutica al Primer Esquema	42
2.5 Esquemas de Tratamiento de Rescate en Personas con Falla Terapéutica al Segundo o Subsecuentes	47
2.6 Seguimiento de las Personas con Tratamiento Antirretroviral	49
2.7 Uso de Pruebas de Resistencia en el Manejo del Tratamiento	50
2.8 Complicaciones del Tratamiento	54
2.9 Apego al Tratamiento	57
2.10 Exposición Ocupacional al VIH en Trabajadores de la Salud, Prevención y Profilaxis Post-Exposición	60
3 Tratamiento Antirretroviral en Menores de 13 Años	71
3.1 Criterios para el Inicio del Tratamiento ARV en Menores de 13 Años	71
3.2 Esquema de Tratamiento Inicial en Menores	76
3.3 Criterios de Cambio de Tratamiento por Falla Terapéutica en Niños	84
3.4 Esquemas de Tratamiento por Falla Terapéutica en Niños	87
4 Tratamiento ARV en Mujeres Embarazadas y Lactantes	89
4.1 Esquemas de Tratamiento ARV en Embarazadas	89
4.2 Lactancia	95
5 Abordaje de Otras Infecciones en Personas que Viven con el VIH/SIDA	97
5.1 Profilaxis de las Infecciones Oportunistas (IO) y Vacunación en Personas que Viven con el VIH/SIDA	97
5.2 Tratamiento en Personas que viven con el VIH/SIDA coinfectados con los Virus de las Hepatitis B y C	104
5.3 Infección por el VIH y Tuberculosis (TB)	112
6 Bibliografía	119
Apéndices	147
Glosario de Abreviaturas y Conceptos	147
El Costo de la Terapia ARV en México	153

Presentación

Los conocimientos de la estructura molecular y etiopatogenia de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) han evolucionado marcadamente, dando el sustento que nos ha permitido contar con nuevos medicamentos con diferentes mecanismo de acción para detener el avance de la infección y la progresión de la enfermedad; sin embargo, la brecha entre el mundo industrializado y los países en vías de desarrollo tiende a agrandarse cada día más en cuanto a posibilidades para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la infección por el VIH.

El Programa de Acción: VIH/SIDA e ITS, que se deriva del Programa Nacional de Salud 2001-2006, plantea la importancia de proporcionar atención integral a las personas que viven con el VIH/SIDA; con esta finalidad se han ampliado los servicios de detección y de atención especializada en todo el país, y se ha logrado contar con una política de distribución gratuita de Antirretrovirales (ARV) para las personas que lo requieren, independientemente de su afiliación o no a los sistemas de seguridad social. Como consecuencia de estas acciones, es imprescindible mejorar la calidad de los servicios disponibles, tratar de asegurar los recursos indispensables para mantener la continuidad de los tratamientos, mejorar los procedimientos de compra, distribución, almacenamiento y optimizar el apego al tratamiento por parte del paciente.

Actualmente ha cambiado el pronóstico de las personas que viven con el VIH/SIDA, debido al conocimiento en materia de eficacia, tolerancia y durabilidad de diferentes esquemas ARV, 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. No obstante, la prescripción inadecuada de los ARV puede resultar perjudicial, no sólo para la persona afectada sino también para la comunidad en que se desenvuelve, debido a la emergencia y transmisión de cepas resistentes que complican cada vez más el manejo de la enfermedad.

La necesidad de mantener actualizados los conocimientos del personal de salud en esta área es imperativa y de un acelerado dinamismo poco común en medicina, por lo que se ha limitado esta actualización al uso de medicamentos ARV en adultos, embarazadas, niños y profilaxis ante el riesgo ocupacional.

La presente Guía fue elaborada por los grupos de trabajo del Comité de Atención Integral del Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA (CENSIDA) y el grupo de médicos de niños y adultos, quienes tienen la representación oficial de las instituciones del Sector Salud.

Como acuerdo del Consejo General de Salud, la aplicación de esta Guía es obligatoria para todas las Instituciones del Sector Salud. Las recomendaciones sobre esquemas terapéuticos se hicieron bajo el consenso de los autores que participaron en su elaboración y edición, así como de acuerdo a las opiniones recibidas de parte de otros grupos dedicados a la investigación y manejo de pacientes con VIH/SIDA, cuando este documento fue expuesto a la opinión de toda la sociedad en forma electrónica

1

Evaluación Inicial de la Persona que Vive con el VIH/SIDA

La visita médica inicial de la persona que vive con VIH/SIDA es de suma importancia, ya que permite evaluar su estado de salud actual, la presencia o ausencia de infecciones oportunistas, neoplasias asociadas y otras enfermedades concomitantes con la finalidad de definir la necesidad de inicio de profilaxis, tratamiento de IO y/o tratamiento ARV. En esta misma visita se debe de evaluar la capacidad de apego y proporcionar información sobre la enfermedad destacando la prevención.

Historia Clínica Completa

- Fecha de la primera serología positiva para el VIH y tipo de prueba realizada. En caso de contar con serologías previas negativas, es importante consignarlas, ya que ayudarán a identificar casos de infección reciente.
- Verificar si se ha notificado el caso a la Secretaría de Salud y si no es así realizar la notificación.
- Determinación de la Carga Viral (CV) y cuantificación de linfocitos CD4 basales y subsecuentes.
- En caso de haber recibido tratamiento ARV, el detalle de la composición de los diferentes esquemas recibidos, la posología, el tiempo de administración y el motivo del cambio (intolerancia, toxicidad, falla u otro).
- Historia de las infecciones oportunistas y/o neoplasias asociadas al VIH y el tratamiento establecido.
- Identificar comorbilidades (abuso de sustancias, hepatitis B ó C, Tb, DM, hiperlipidemia (entre otras)
- Factor de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH (HSH, heterosexual, productos sanguíneos, materno-fetal, otros)
- Antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS)
- Antecedentes de vacunación

Exploración Física

- Minuciosa y completa, que incluya revisión genital y rectal.

Laboratorios

- Confirmación de la infección por el VIH de acuerdo a la NOM-010-SSA-1993 (ELISA, WB)
- Biometría Hemática (BH)
- Química Sanguínea (QS)

- Pruebas de Función Hepática Completa (PFH)
- Perfil de lípidos
- EGO
- Carga Viral para VIH
- Cuenta de CD4 (Subpoblación de linfocitos CD4/CD8)
- Serología para Hepatitis B, C y Toxoplasma
- VDRL
- PPD
- Baciloscopias (si aplica)
- Citología vaginal y/o anal
- Prueba de embarazo (si aplica)
- Rx tórax
- Vacunación (ver capítulo 5.1)

Valoraciones Especiales

- Valoración oftalmológica, si los CD4 son < 200 células/ml
- **Evaluación psicológica.**
 Apoyo individual y/o grupo.
 Apoyo para el apego.

SEGUIMIENTO DE LA PERSONA QUE NO CUMPLE CRITERIOS O NO DESEA INICIAR EL TRATAMIENTO ARV ALTAMENTE ACTIVO (TARAA) EN EL MOMENTO ACTUAL

- Evaluación clínica cada 4 a 6 meses
- Búsqueda de datos de progresión de enfermedad
- Solicitar conteo de CD4/CD8 cada 4 a 6 meses o antes si presenta datos clínicos de progresión de la enfermedad
- Laboratorios adicionales según requerimientos
- Continuar Evaluación psicológica

2

Tratamiento Antirretroviral en Adultos

2.1 Criterios para Inicio del Tratamiento

El uso de la terapia ARV combinada ofrece beneficios claros sobre la calidad y expectativa de vida de las personas que viven con el VIH, lo que cambió su perspectiva a un padecimiento crónico y tratable. Su manejo tiene similitudes con otras enfermedades crónicas; sin embargo, en la infección por el VIH el tratamiento inicial y su mantenimiento adecuado tienen un impacto determinante en la evolución y respuesta del paciente a terapias futuras. Es importante recordar que la eficacia de cualquier esquema subsecuente puede verse comprometida de acuerdo a la selección y seguimiento del esquema inicial. Es por éste motivo que al seleccionar un esquema para una persona que no ha tenido exposición previa a ARV, el médico debe elegir una combinación considerando diversos factores que garanticen la mayor efectividad posible del esquema ARV (supresión virológica máxima) así como simplicidad y tolerancia, por un periodo de tiempo indefinido.

Los **objetivos de la terapia ARV de inicio** son: reducir la CV hasta un nivel no detectable basado en las técnicas moleculares actuales (menos de 50 copias/ml), y mejorar la inmunidad mediante la elevación de las cuentas de células CD4 (reconstitución inmune) o al menos mantener las cifras de CD4 estables, ambos durante el mayor tiempo posible, con el fin de mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes.

La posibilidad teórica de erradicación viral a la luz del conocimiento actual no es factible, debido a la incorporación del genoma del VIH al del huésped (provirus) y al establecimiento de reservorios celulares cuya vida media es muy larga, por lo que el tratamiento una vez iniciado, debe mantenerse por tiempo indefinido.

El momento óptimo del comienzo de la terapia ARV en pacientes asintomáticos con cifras de CD4 que no les ponen en riesgo de una IO o de progresión de la enfermedad, es hasta la fecha, tema de discusión. El inicio de la terapia ARV en etapas tempranas (conteo de **CD4 > 350 células/ml**) ofrece beneficios teóricos, aunque el beneficio clínico a largo plazo es cuestionable. Los factores que apoyan un inicio temprano incluyen: suprimir la replicación viral al máximo, conservar la función inmunológica antes de que esta se deteriore irreversiblemente, prolongar el bienestar y la vida de la persona, reducir el riesgo de resistencia farmacológica como resultado de la supresión temprana de la multiplicación viral con tratamiento potente, disminuir la fármaco-toxicidad con un mejor tratamiento, y posiblemente la disminución del riesgo de transmisión viral. Estos beneficios se ven limitados por riesgos importantes asociados al uso prolongado de ARV, como son: el impacto en la calidad de vida, la posibilidad de un apego inadecuado al tratamiento a largo plazo con el consiguiente desarrollo de resistencia, posibles interacciones farmacológicas, así como la aparición de efectos tóxicos a corto y largo plazo, algunos de ellos reconocidos recientemente (como los eventos cardiovasculares).

La tendencia actual sugiere un inicio más tardío de lo que anteriormente se hacía, en una etapa donde no se arriesgue una recuperación inmunológica adecuada ni progresión de la enfermedad con el desarrollo de eventos relacionados al SIDA que puedan poner en peligro la vida de la persona.

La cuenta de CD4 y la CV son predictores independientes de la progresión clínica, además de definir el riesgo de padecer IO y, por tanto, deben ser considerados junto con la evaluación clínica del paciente para tomar la decisión de iniciar tratamiento ARV. Entre ambos marcadores, el primero tiene mayor importancia para la determinación del momento óptimo del inicio del tratamiento ARV.

El tratamiento depende del estado clínico, virológico e inmunológico, y debe iniciarse una vez que se determinó que existe una indicación clara de acuerdo a los criterios mencionados y en el momento en que la persona ha aceptado el compromiso y la disposición para tomarla adecuadamente por tiempo prolongado.

Los factores que deben considerarse para tomar la decisión de inicio de tratamiento son:

- 1) Las manifestaciones clínicas.
- 2) El deseo y compromiso de la persona que vive con el VIH/SIDA de iniciar y mantener por tiempo indefinido el tratamiento.
- 3) El grado de inmunodeficiencia existente, determinado por la cuenta de CD4.
- 4) El riesgo de progresión de la enfermedad, que se observa con la determinación de la CV en el plasma.
- 5) Los beneficios y riesgos potenciales de los fármacos con el uso a largo plazo.

La Tabla 1 muestra los diferentes escenarios que se pueden presentar en un paciente sin tratamiento previo y las recomendaciones para cada uno de ellos.

En caso de que el paciente se presente con una infección primaria con manifestaciones de síndrome retroviral agudo (o en los primeros 6 meses de este), el paciente deberá ser referido a un centro de tercer nivel para su tratamiento adecuado ya que al momento actual NO existe una conducta estandar en esta situación.

No se recomienda iniciar tratamiento en las personas asintomáticas, con cuentas de CD4 > 350/ml, debido a que es bajo el riesgo de desarrollo de enfermedades relacionadas al VIH. En contraste, para aquellas personas con cifras de **CD4 < 200 células/ml**, independientemente del estadio clínico o niveles de CV, se recomienda iniciar tratamiento, considerando que el riesgo de progresión de la enfermedad es muy significativo.

En pacientes asintomáticos con CV > de 100,000 copias/ml. Se recomienda iniciar Tratamiento en vista de las altas posibilidades de progresión de la enfermedad. En aquellos con CV < 100,000 copias/ml el riesgo de progresión es menor y la decisión de iniciar tratamiento ARV no es inminente, por lo que debe individualizarse de acuerdo a las condiciones particulares de la persona y su preferencia. En caso de postponer el inicio de la terapia, el paciente debe estar bajo vigilancia médica estrecha y realizar conteos de CD4 cada tres a cuatro meses.

Cuando hay presencia de manifestaciones clínicas y el conteo de **CD4 es menor de 350** células/ml, se recomienda iniciar tratamiento ARV considerando que el riesgo de progresión de la enfermedad es significativo, independientemente de la CV.

En personas que presentan manifestaciones clínicas ocasionadas por alguna IO ó neoplasia asociada a la infección por el VIH, la indicación de iniciar ARV es clara y aunque es deseable tener las determinaciones de CV y CD4 en ese momento, la falta de disponibilidad de estas pruebas no debe retrasar el inicio del tratamiento, dado que el resultado de dichas determinaciones no modifica la respuesta al mismo, y el diferir el tratamiento pone en riesgo a la persona a una progresión clínica y deterioro inmunológico. Sin embargo es importante recordar que en diversas ocasiones, el inicio del tratamiento para algunas IO tiene prioridad al inicio de la terapia antirretroviral, e incluso puede estar contraindicada la utilización simultánea por el riesgo de presentación del Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) como se detalla más adelante.

La participación de la persona que vive con VIH/SIDA en las decisiones de su tratamiento es crucial para el éxito de la terapia ARV, de tal forma que el momento de inicio y el tipo de terapia deben ser acordados en conjunto para garantizar el mayor grado de apego terapéutico (el cual deberá ser superior al 95% para lograr los objetivos propuestos).

Por otra parte, y aún cuando se ha demostrado que los valores de CV en mujeres son más bajos en comparación con los hombres, esto no tiene un impacto en el manejo de los pacientes y las recomendaciones para el inicio de tratamiento no son diferentes.

Tabla 1
Criterios para Inicio de Terapia ARV

CATEGORÍA CLÍNICA	CD4	CV	RECOMENDACIÓN
Infección Retroviral Aguda ó < 6 Meses de Seroconversión	Cifra Indistinta	X	Ofrecer Tratamiento (PROTOCOLIZAR)
Infección Crónica Asintomática	>350	X	Diferir tratamiento Vigilar cada 3-4 meses con nueva cuenta de CD4
	200-350	No disponible	Tratamiento
	200-350	<100,000 copias ARN viral*	Individualizar Vigilar cada 3-4 con CD4
	200-350	>100,000 copias ARN viral*	Tratamiento
Infección crónica sintomática	<200	X	Tratamiento
	Cifra indistinta	X	Tratamiento

X Es recomendable efectuar CV, aunque no indispensable para la toma de decisión

* Valores de acuerdo a la técnica de RT/ PCR (Amplicor). No existe evidencia clara de los niveles recomendados para bDNA versión 3.0 u otras metodologías.

2.2 Esquemas de Tratamiento en Personas con Infección Crónica por el VIH sin Tratamiento Previo

La morbi-mortalidad en las personas que viven con el VIH se modificó desde 1996 con la inclusión de los inhibidores de proteasa (IP), y más recientemente con la inclusión de esquemas ahorradores de IP con inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN), Efavirenz y Nevirapina en combinación con dos inhibidores de análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITRAN: AZT, 3TC, d4T, ABC, ddI, TDF y FTC). Combinaciones reconocidas de estos medicamentos conforman los esquemas que se denominan "Terapia Antirretroviral Altamente Activa" (TARAA que es equivalente a sus siglas en inglés HAART) y los cuales tienen un seguimiento protocolizado en ensayos clínicos controlados, al momento actual de siete años.

Con todas las combinaciones posibles, las opciones terapéuticas para inicio del tratamiento en personas que nunca han recibido tratamiento ARV se amplían notablemente ofreciendo varias alternativas dependiendo del estadio clínico de la enfermedad, la CV y el conteo basal de CD4, así como de la presencia de enfermedades concomitantes (Hiperlipidemia, VHB, VHC, tuberculosis, DM, hiperuricemia, etcétera) y de las preferencias del usuario en cuanto a horarios, la simplicidad del régimen terapéutico, dosificación por día, número de tabletas, y efectos colaterales.

El éxito del tratamiento ARV requiere un alto grado de apego por parte de la persona, ya que numerosos estudios muestran que sólo cifras por arriba de 95% se asocian a una respuesta virológica e inmunológica óptima y sostenida, así como a menor estancia hospitalaria y menor riesgo de progresión de la enfermedad, de tal forma que el compromiso por parte del paciente es un aspecto fundamental para el éxito del tratamiento.

Como se comentó anteriormente, la elección de la terapia inicial es de vital importancia para preservar opciones futuras. Deben evitarse tratamientos subóptimos que no logren una supresión virológica y que favorezcan la generación de mutaciones de resistencia que comprometan en forma cruzada a diversos medicamentos de una misma familia.

Las siguientes recomendaciones establecen los lineamientos de selección inicial de ARV con base en la evidencia clínica existente y en la opinión de los especialistas que las elaboraron. En algunos aspectos tratados en las recomendaciones la evidencia clínica que existe es insuficiente para realizar afirmaciones categóricas. Asimismo, en las recomendaciones de esquemas, las opciones establecidas pudieran ser equivalentes en eficacia. Sin embargo, en opinión de los especialistas que elaboraron esta Guía hay algunas ventajas que justifican colocar a un esquema como primera alternativa. De ninguna manera puede considerarse mala práctica médica el uso de esquemas alternativos señalados en esta Guía.

Finalmente, es importante señalar que estas recomendaciones son vigentes al momento de su elaboración (marzo 2005), pero que debido a la naturaleza continuamente cambiante del conocimiento en esta área, las opiniones expresadas son sujetas a cambio de acuerdo a la

información que sucesivamente se vaya haciendo pública y cuya versión actualizada estará disponible en la página web www.salud.gob.mx/conasida.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ARV

- Supresión virológica máxima y duradera
- Reconstitución y/o preservación de la función inmune
- Mejoría de la calidad de vida
- Reducción de la morbi-mortalidad asociada a la infección por el VIH/SIDA

CARACTERÍSTICAS RELEVANTES DEL RÉGIMEN DE ARV PARA LA SELECCIÓN DE TRATAMIENTO DE INICIO

- Potencia
- Efectos colaterales
- Potencial influencia del esquema sobre el apego (facilidad de administración)
- Potencial para opciones futuras
- Enfermedades y condiciones concomitantes
- Embarazo o riesgo de embarazo
- Medicamentos concomitantes (interacciones)
- Costo y acceso

EXPECTATIVAS DEL ESQUEMA "IDEAL" DE TRATAMIENTO ARV DE INICIO (POR ORDEN DE IMPORTANCIA)

- Potente: Evidencia en estudios clínicos de un porcentaje elevado de respuesta virológica
- Bien Tolerado: Pocos efectos colaterales a corto y largo plazo
- Simple de Administrar: Esquema con un número bajo de tabletas por día, que se pueda administrar una o dos veces como máximo al día y que no tenga restricciones alimenticias
- Sin interacciones medicamentosas o que no sean clínicamente significativas
- Que permita preservar opciones futuras en caso de falla
- Con elevada barrera genética para el desarrollo de resistencia (que requiera varias mutaciones puntuales para expresar resistencia fenotípica)
- Sin efectos teratogénicos
- Accesible desde el punto de vista económico

2.2.1 ESQUEMAS DE INICIO

Actualmente las combinaciones más comunes recomendadas para inicio de tratamiento son:

- 2 ITRAN + 1 ITRNN
- 2 ITRAN + IP/r (potenciación con uso de bajas dosis de Ritonavir) con excepción de Nelfinavir que no se recomienda en uso concomitante con Ritonavir.

La combinación de tres ITRAN no se encuentra dentro de las combinaciones recomendadas dada su escasa potencia, que provoca falla virológica temprana y la generación de mutaciones de resistencia que limitan en forma importante la selección de esquemas subsecuentes.

Las características positivas y negativas de cada una de estas posibles combinaciones se expresan en la **Tabla 2**. Vale la pena mencionar que la potencia, posibilidad de preservar opciones futuras y costo es diferente para medicamentos de una misma familia o grupo (ITRAN, ITRNN e IP).

No se recomienda el uso en tratamiento de inicio, de otras posibles combinaciones como la de dos IP a dosis completa con o sin ITRAN, o de combinaciones con un medicamento de cada grupo que pueden limitar las opciones futuras.

La **Tabla 3** muestra tres opciones de tratamiento, en orden de preferencia para su uso, las cuáles son los esquemas de inicio más recomendados para situaciones específicas de acuerdo al estado clínico, conteo de CD4 y valores basales de CV plasmática.

En casos con evidencia clínica o inmunológica de enfermedad avanzada (< 100 CD4), se recomienda inicio con esquemas de 2 ITRAN más Lopinavir/Ritonavir. En todos los demás casos el uso de esquemas ahorradores de IP ofrecen mayores ventajas teóricas y la evidencia sugiere mejor apego, menos efectos adversos a largo plazo y una eficacia similar.

En personas asintomáticas con criterios de inicio de tratamiento con CD4 entre 200 y 350 células/ml y CV menor de 100,000 copias/ml todas las opciones de tratamiento son válidas desde el punto de vista de eficacia para el control de la replicación viral, sin embargo los efectos colaterales a largo plazo asociados a IP (alteraciones en la distribución de grasa y en el perfil de lípidos con el consecuente riesgo cardiovascular, y de osteopenia), hacen más conveniente el uso de esquemas ahorradores de IP. Los esquemas con tres nucleósidos (AZT-3TC-ABC), así como la combinación de dos ITRAN y Nevirapina, se consideran inferiores a la combinación con Efavirenz en potencia. Por esta razón el uso de NVP se considera restringido a condiciones especiales como la presencia de alteraciones psiquiátricas, o bien para aquellas personas que trabajan de noche, y como una alternativa a IP/r de no tolerar Efavirenz.

En personas en estadio C3 con deterioro del estado general, CD4 < 100 células, CV > de 100,000 copias/ml, con IO que requieren tratamiento supresivo (histoplasmosis, criptococosis), o bien infecciones que se presentan en condiciones de un gran inmunocompromiso (CMV, MAC, Toxoplasmosis cerebral), leucoencefalopatía multifocal progresiva o Linfoma de SNC, en general, si el paciente lo tolera y no hay una contraindicación médica, es preferible iniciar con un esquema de dos ITRAN más Lopinavir/Ritonavir ya que es en este grupo de pacientes en que el uso de éste fármaco ha mostrado claras ventajas que sobrepasan los efectos secundarios. Una vez superada la fase crítica de la enfermedad, y tras la supresión virológica máxima (CV menor a 50 copias/ml) y la reconstitución inmune, lo cual generalmente se presenta en un periodo de 6-12 meses tras el inicio de Tx ARV, el tratamiento podría ser simplificado a criterio del médico, usando EFV en sustitución de LPV/r, para disminuir los eventos adversos a largo plazo de los IP's y mejorar la adherencia, sin que dicha acción limite la utilización de LPV/r o cualquier IP/r como parte de un tx de rescate futuro.

2.2.2 CONSIDERACIONES IMPORTANTES

Para inicio del tratamiento ARV existen en México 15 medicamentos disponibles y aprobados para su uso, los cuales, incluyendo su posología, se describen en la **Tabla 4**. Por su parte, en la **Tabla 5** se enumeran los medicamentos que debido a su interacción medicamentosa desfavorable, no deben utilizarse concomitantemente con los ARV. La **Tabla 6** muestra la interacción que los ARV tienen con otros medicamentos y que no constituyen una contraindicación absoluta. Las interacciones entre los diversos ARV y el ajuste de dosis en su caso puede consultarse en la **Tabla 7**. La **Tabla 8** recomienda los ajustes de dosis que se deben realizar en caso de disfunción orgánica, renal o hepática y la **Tabla 9** explica los principales efectos colaterales de los ARV.

2.2.3 RECOMENDACIONES ESPECIALES PARA LOS ESQUEMAS ARV DE INICIO

2.2.3.1 COMBINACIONES DE ITRAN

Las posibilidades de combinaciones entre ITRAN son múltiples, las más utilizadas que han mostrado eficacia y seguridad en estudios clínicos controlados, son descritas en la **Tabla 10**.

Actualmente, el uso de Zalcitabina (ddC) no es recomendada a nivel mundial, considerando su potencia menor, mayor toxicidad y administración tres veces al día. Se ha descartado la combinación de d4T-ddI por el mayor riesgo de toxicidad mitocondrial asociada a la misma, dentro de la cual las manifestaciones más graves son pancreatitis, acidosis láctica y neuropatía periférica.

LOS ESQUEMAS MÁS RECOMENDADOS SON:

- AZT-3TC ó FTC
- TDF- 3TC ó FTC
- ddI EC-3TC ó FTC
- ABC-3TC ó FTC
- AZT-ddI EC
- D4T-3TC o FTC

Es importante señalar que tanto AZT-3TC, TDF-FTC y ABC-3TC están o estarán disponibles en una formulación de tableta única, que mejora significativamente la adherencia y por tanto se prefieren a las combinaciones separadas. Asimismo se recomienda el uso de la presentación de ddI con capa entérica que permite una sola administración al día y mejor tolerancia gastrointestinal.

La combinación de AZT-ddI EC, si bien es de bajo costo, favorece en forma importante el desarrollo de mutaciones asociadas a análogos timidínicos (TAMs), las cuales confieren resistencia cruzada a todo el grupo de ITRAN en mayor o menor grado dependiendo el número y tipo de TAMs acumuladas.

La combinación de Tenofovir-3TC ó FTC tiene poca toxicidad mitocondrial, es bien tolerada, tiene un patrón de resistencia favorable y los estudios clínicos han demostrado alta eficacia al menos a dos años de uso y excelente apego. Por otro lado, la actividad de ambos fármacos

contra el Virus de la Hepatitis B la hace una combinación idónea para dicha coinfección. Esta combinación tiene la desventaja de tener el costo más elevado del resto las combinaciones de ITRAN lo que limita su uso más extenso en éste momento.

No se recomienda TDF en combinación con ddI y Abacavir por interacciones desfavorables que conducen a falla inmunológica y/o virológica temprana en ensayos clínicos. Es importante considerar que TDF tienen efecto nefrotóxico (nefropatía tubulointersticial) por lo que no debe administrarse en conjunto con otros fármacos nefrotóxicos, ni en pacientes con función renal alterada.

La Emtricitabina conocida también como FTC, es un nuevo ITRAN aceptado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en julio de 2003, que posee acción contra VIH-1 y VHB y puede administrarse con alimentos, siendo sus principales ventajas su administración de una vez al día y su buena tolerancia. Es importante mencionar que tiene un patrón similar de selección de mutaciones de resistencia a 3TC y por lo tanto resistencia cruzada con este. Dada la similitud estructural de FTC y 3TC pueden administrarse indistintamente pero no deben administrarse conjuntamente (antagonismo).

2.2.3.2 ESQUEMAS CON ITRNN

Entre los dos ITRNN disponibles (EFV y NVP) existen diferencias considerables tanto en potencia como en toxicidad y costo que deben ser tomadas en cuenta, tales como una mayor toxicidad a nivel hepático de Nevirapina y la toxicidad neurológica a corto plazo así como el incremento de lípidos a largo plazo del Efavirenz (ver **Tabla 2**). Estudios comparativos entre EFV y NVP han demostrado una eficacia mayor con el uso de EFV así como una durabilidad más prolongada de la supresión virológica. En vista de estas consideraciones, así como de una facilidad de administración mayor de EFV, una toxicidad hepática significativa de NVP y el costo más elevado de esta última, se recomienda EFV como primera opción y usar NVP solo cuando haya contraindicación para el uso de EFV o IP/r

De acuerdo a los resultados de estudios clínicos publicados recientemente, Efavirenz se considera de elección en todos los casos con excepción de las personas con enfermedad clínica avanzada y/o deterioro inmunológico importante (< 100 CD4) en los que si bien algunos estudios demuestran eficacia virológica similar a esquemas de IP simples o reforzados, algunos datos sugieren que la reconstitución inmune es menor y más lenta. De la misma manera se sugiere que la cinética de la CV (tiempo a lograr una CV inferior a 50 copias/ml), es más lenta en el caso de EFV.

2.2.3.3 ESQUEMAS CON IP

Las características particulares (ventajas y desventajas) de los esquemas propuestos con IP se expresan en la **Tabla 11**.

Entre los IP se considera que Ritonavir a dosis terapéuticas no debe usarse debido a su pobre tolerancia, efectos colaterales e interacciones medicamentosas. Sin embargo, a dosis bajas (100 – 200 mg/d), es un potenciador de todos los IP excepto de Nelfinavir y por lo tanto se recomienda su uso en forma rutinaria.

Se recomienda que todo esquema de IP se use en administración una o dos veces al día, por lo tanto debe potenciarse con dosis bajas de Ritonavir, dada la modificación de la farmacocinética del primer IP, lo que permite una dosificación más cómoda (menos pastillas, menos veces al día), con menos restricciones en la ingesta, favoreciendo el apego y preservando niveles terapéuticos “más seguros” en suero (mayor coeficiente inhibitorio), lo que aumenta la potencia del fármaco y se asocia con una reducción en la generación de cepas resistentes. Cabe hacer notar que los estudios iniciales sugieren un aumento de algunos efectos colaterales, particularmente urolitiasis y nefrotoxicidad en el caso de Indinavir/r que se relacionan justamente a dichas concentraciones más elevadas en suero.

Lopinavir-Ritonavir ha demostrado un beneficio sustancial en comparación con Nelfinavir en pacientes con enfermedad avanzada (CD4 bajos y/o CV elevadas), por lo que se recomienda para inicio de tratamiento ARV en pacientes con < 100 CD4, con una vigilancia estrecha de los efectos metabólicos.

Dada su menor potencia, el NFV se recomienda como opción alternativa sólo en pacientes con > 200 CD4 y en mujeres en potencial reproductivo.

Atazanavir tiene ventajas en su perfil farmacocinético permitiendo su administración una vez al día con un número reducido de tabletas, sin afectar en forma significativa el perfil de lípidos incluso en asociación con Ritonavir. Su eficacia en uso no reforzado en estudios clínicos parece no ser superior a otros IP, por lo que sólo se recomienda en combinación con Ritonavir. En personas con alteraciones significativas de lípidos antes de inicio de tratamiento ARV, definida como triglicéridos >300 mg/dl, colesterol total > 230 mg/dl o colesterol LDL > 160 mg/dl, dislipidemia primaria (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia familiar e hiperlipidemia combinada familiar) se recomienda como primer IP/r. Se ha demostrado una menor concentración de este fármaco cuando se mezcla con Tenofovir, efecto que se revierte cuando se potencializa con Ritonavir. Su coadministración con inhibidores de la bomba de protones resulta en una disminución significativa en los niveles séricos de atazanavir, lo cual contraindica su utilización conjunta.

2.2.3.4 ESQUEMAS CON INHIBIDORES DE FUSIÓN

No se recomienda el uso de T-20 (Enfuvitide) en tratamiento inicial por falta de evidencia clínica, su forma de administración subcutánea y su elevado costo.

2.2.3.5 OPCIONES CONCRETAS DE TRATAMIENTO ARV DE INICIO

La **Tabla 12** muestra las opciones que se proponen en esta Guía para tratamiento ARV de inicio incluyendo las indicaciones tanto de situación clínica e inmunológica. El orden de dichas combinaciones es estrictamente alfabético y no de preferencia del panel.

Tabla 2
Características de los Esquemas de ARV
Recomendados para Inicio de Tratamiento

ESQUEMA	POTENCIA	EFFECTOS ADVERSOS	FACILIDAD DE ADMINISTRACIÓN	INTERACCION MEDICAMENTOS	POTENCIAL DE SECUENCIACIÓN	BARRERA GENÉTICA	COSTO (PRECIO GOBIERNO)
2 ITRAN + 1 ITRNN	++/++++ ^a	+/+++ ^b	++++	+	+++	+	+/+++ ^b
2 ITRAN + IP/r	++++	++/++++ ^c	++/+++	++++	++/++++	+++/++++	+/++++
2 ITRAN + Nelfinavir	++	++	+++	+++	+++	++	+++

Cada una de las características evaluadas de menor a mayor (+ a ++++)

^a ++ para Nevirapina y ++++ para Efavirenz

^b + para Efavirenz y +++ para Nevirapina

^c ++ para ATZ/r y SQV/r y ++++ para IDV/r

Tabla 3
Tratamiento ARV en Personas sin Tratamiento Previo

SITUACION CLINICA ^	1ª OPCIÓN	2ª OPCIÓN	3ª OPCIÓN
CD4 200-350	2 ITRAN* + EFV	2 ITRAN* + ATZ/r	2 ITRAN* + IDV/r ó NFV ó SQV/r**
CD4 100-200 SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE ENFERMEDAD AVANZADA	2 ITRAN* + EFV	2 ITRAN* + ATZ/r§ ó LPV/r**	2 ITRAN* + IDV/r ó FOS/r ó SQV/r**
CD4 < 100 O EVIDENCIA CLÍNICA DE ENFERMEDAD AVANZADA	2 ITRAN* + LPV/r	2 ITRAN* + EFV ó ATZ/r	2 ITRAN* + IDV/r ó FOS/r ó SQV/r**
EN CASO DE MUJER CON POTENCIAL REPRODUCTIVO ^	2 ITRAN* + ATZ/r ó IDV/r ó NFV ó LPV/r ó SQV/r**		

^ Dado que se han eliminado los esquemas de menor potencia (2 ITRAN + NVP y 3 ITRAN), las opciones de tratamiento son independientes de la CV. La preferencia conserva las recomendaciones de la tabla en relación con cuentas de CD4.

* Los esquemas de 2 ITRAN son en orden de preferencia de acuerdo a toxicidad y costo: AZT+3TC, TDF+3TC ó FTC_ddI+3TC o FTC, ABC+3TC o FTC, AZT+ddI, d4T+3TC. En caso de disponerse de AZT+3TC en tableta única, se recomienda su uso por su facilidad de administración. La combinación de d4T+ddI, TDF+ABC y TDF+ddI NO DEBEN USARSE en esquemas de inicio por su mayor toxicidad mitocondrial (pancreatitis, neuropatía, etc.) o por una menor eficacia demostrada.

** Cuando existe más de una, las opciones se encuentran en orden alfabético, no de preferencia.

(r) Hace referencia a Ritonavir utilizado como refuerzo farmacológico (*booster*) de acuerdo a nomenclatura internacional. La dosis recomendada de ATZ/r de 300/100 qd, IDV/r es de 800/100 bid y la de SQV/r de 1,000/100 bid.

Tabla 4
ARV Disponibles en México

INHIBIDORES DE LA TRASCRIPTASA REVERSA ANÁLOGOS A NUCLEÓSIDOS (ITRAN)

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL/ PRESENTACION	POSOLOGÍA	NÚMERO DE TABLETAS/DÍA
Abacavir	Ziagenavir Tabs 300 mg	300 mg c/12 hr VO	2
Didanosina	Videx Tabs 100 mg	>60 kg 200 mg c/12 hr VO <60 kg 125 mg c/12 hr VO**	2 (< 60 kg) 4 (> 60 kg)
Didanosina EC (capa entérica)	Videx EC Tabs 250 y 400 mg	>60 kg 400 mg c/24 hr VO <60 kg 250 mg c/24 hr VO	1
Emt ricitabina (FTC)	Emtriva Caps 200 mg	200 mg c/24 hr VO	1
Lamivudina	3TC Tabs 150 mg	150 mg c/12 hr VO	2
Estavudina*	Zerit Caps 15 y 40 mg	>60 kg 40 mg c/12 hr VO <60 kg 30 mg c/12 hr VO	2 <u>4</u>
Tenofovir &	Viread Tabs 300 mg	300 mg VO c/24 hs	1
Zidovudina*	Retrovir Tabs 250 mg	250 ó 300 mg c/12 hr VO	2
Combinaciones en tableta única			
Lamivudina + Zidovudina	Combivir	150 mg/300 mg c/12 hr VO	2
ABC + 3TC	Kivexa	300/150 mg c/12 hr VO	2
TDF + FTC	Truvada	300/200 mg c/24 hr VO	1
AZT+3TC+ABC	Trizivir	300/150/300 mg c/12 hr VO	2

* Disponibles como genérico intercambiable u otra marca.

** No se encuentra disponible la presentación de 125mg.

& Análogo nucleósido (Tenofovir).

INHIBIDORES DE LA TRASCRIPTASA REVERSA NO NUCLEÓSIDOS (ITRNN)

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL/ PRESENTACION	POSOLOGÍA	NÚMERO DE TABLETAS/DÍA
Efavirenz	Stocrin Caps 200 y 600 mg	600 mg c/24 hr VO	1-3
Nevirapina	Viramune Tabs 200 mg	200 mg c/12 hr VO*	2

*Requiere posología de inicio de 200 mg/d 15 días, posteriormente dosis citada.

INHIBIDORES DE PROTEASA (IP)

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL/ PRESENTACION	POSOLÓGÍA	NÚMERO DE TABLETAS*
Amprenavir	Agenerase Caps 150 mg	600 mg c/12hr VO + 100 mg Ritonavir c/12hr VO	10
Atazanavir	Reyataz Caps 150 mg	300 mg + 100 mg de Ritonavir c/24 hr VO	3
Fosamprenavir	Telzer Tabs 700 mg	700mg VO + 100 mg Ritonavir c/12 hrs VO	4
Indinavir	Crixivan Caps 400 mg	800 mg c/12 hr + 100 mg Ritonavir c/12 hr VO	6
Lopinavir/Ritonavir	Kaletra Caps 133/33 mg	400 mg/100 mg c/12 hr VO	6
Nelfinavir	Viracept Tabs 250 mg	1250 mg c/12 hr VO	10
Saquinavir (cápsula de gel blando)	Fortovase Caps 200 mg	1,000 mg + 100 mg Ritonavir c/12 hr VO **	12
Tipranavir	Aptivus Tabs 250 mg	500 mg + 200 mg Ritonavir c/12 hr VO	8

* El número de tabletas hace referencia al total incluyendo ritonavir.

** Saquinavir 1,200 mg + 100 mg Ritonavir c/24 hr VO (9 Tabletas/d) sólo en situaciones en que la administración de una vez al día sea una prioridad considerando la posibilidad de generación de resistencias más tempranamente que la posología convencional.

INHIBIDORES DE FUSION (IF)

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL/P RESENTACION	POSOLÓGÍA	NÚMERO DE APLICACIONES*
T-20 Enfuvirtide	Fuzeon Amp 90 mg/ml	90 mg SC c/12 hr	2

Tabla 5
Fármacos Contraindicados con el Uso de ARV

MEDICAMENTO	IP	ITRNN	ALTERNATIVAS
Bloqueadores canales calcio (bepridil)	RTV, APV, FAPV, ATZ	Ninguno	
Agentes cardiovasculares (Amiodarona, Flecainida, Propafenona, Quinidina) AINE (piroxicam)	RTV LPV/r (quinidina) RTV	Ninguno	
Rifampicina	IDV, RTV, SQV, NFV APV, FAPV, LPV, ATZ	NVP	
Antihistamínicos (Astemizol, Terfenadina)	IDV, RTV, SQV, NFV, APV, FAPV, LPV, ATZ	EFV	Loratadina Desloratadina Fenoxefanida Cetirizina
Procinéticos (cisaprida)	IDV, RTV, SQV, NFV, APV, FAPV, LPV, ATZ	EFV	Metoclopramida
Inhibidores de la bomba de protones	ATZ	Ninguno	
Neurolépticos (pinozide)	IDV, RTV, SQV, NFV, APV, FAPV, LPV, ATZ	Ninguno	Lorazepan Temazepan
Psicotrópicos (Midazolam, Triazolam)	IDV, RTV, SQV, NFV, APV, FAPV, LPV, ATZ	EFV	
Ergotamina	IDV, RTV, SQV, NFV, APV, FAPV, LPV, ATZ	EFV	
Hierbas medicinales (Hierba de San Juan)	IDV, RTV, SQV, NFV, APV, FAPV, LPV, ATZ	NVP, EFV	
Antimicóticos (Voriconazol)	RTV	EFV	Anfotericina Caspofungina Fluconazol Itraconazol
Hipolipemiantes (Simvastatina, Lovastatina)	IDV, RTV, SQV, NFV, ATZ, APV, FAPV, LPV		Atorvastatina Pravastatina Fluvastatina Cerivastatina Rosuvastatina

|
|

Tabla 6
Interacciones Medicamentosas Relevantes

ITRNN E IP

MEDICAMENTO	NEVIRAPINA (NVP)	EFVIRENZ (EFV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/r)	NELFINAVIR (NFV)	SAQUINAVIR (SQV)
ANTIMICÓTICOS						
Ketoconazol	Aumenta NVP 15- 30%	No hay datos	Aumenta IDV 68%	Disminuye LPV 13%	No ajustar dosis	Aumenta SQV 3 veces
	Disminuye 63%		Recomendación: Cambiar IDV a 600 mg c/8 hr	Aumenta 3 veces Recomendación: Ninguna		Recomendación: dosis estándar
ANTI MICOBACTERIAS						
Rifampicina	Disminuye NVP 37%	Disminuye EFV 25- 33%	Disminuye IDV 89%	Disminuye AUC 75% de LPV	Disminuye NFV 82%	Disminuye SQV 84% cuando se da sin RTV
	Recomendación: Uso con cautela: vigilar efecto ARV	Recomendación: No modificar dosis EFV	Recomendación: No coadministrar	Recomendación: No coadministrar	Recomendación: No coadministrar	Recomendación: Si se usa SQV/r puede usar Rifampicina 600 mg diarios ó 2-3 veces a la semana
Rifabutin	Disminuye NVP 16%	EFV sin cambios	Disminuye IDV 32%	Aumenta AUC de Rifabutin 3 veces	Disminuye NFV 32%	Disminuye SQV 40%
		Disminuye Rifabutin 35%	Aumenta Rifabutin 2 veces		Aumenta Rifabutin 2 veces	(RTV) aumenta los niveles de Rifabutin 4 veces
	Recomendación: Dosis estándar	Recomendación: Aumentar dosis de Rifabutin a 450- 600 mg día ó 600 mg 2-3 veces a la semana	Cambiar dosis de IDV	Recomendación: disminuir dosis de Rifabutin a 150 mg día	Recomendación: disminuir dosis de Rifabutin a 150 mg día ó 300 mg 2-3 veces a la semana	Recomendación: Si se usa SQV/r usar Rifabutin 150 mg 2-3 veces a la semana
		No cambia EFV	Cambiar dosis de IDV a 1000 mg c/8 hr	No cambia LPV/r	Aumentar dosis de NFV a 1000 mg c/8 hr	
Claritromicina	Aumenta NVP 26%	EFV sin cambios	Aumenta Claritromicina 53%	No hay datos	No hay datos	Aumenta Claritromicina 45%
	Disminuye Claritromicina 30%	Disminuye Claritromicina 39%				Aumenta SQV 177%
	Recomendación: dosis estándar	Recomendación: No coadministrar	Recomendación: dosis estándar		No	Recomendación: dosis estándar
ANTICONCEPTIVOS ORALES						
Estrógenos y Progestágenos	Disminuye Estradiol 20%	Aumenta Estradiol 37%	Cuando se use con RTV	Disminuye Estradiol 42%	Disminuye Estradiol 47%	Cuando se usa con RTV

		No hay datos de otros compuestos	disminuye Estradiol		Disminuye Noretindrona 18%	disminuye Estradiol
Recomendación: Usar métodos alternativos o adicionales						
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 Metadona 53%	Puede disminuir los niveles de Metadona	No hay datos, pero puede disminuir si se da con dosis bajas de RTV Cuando se da SQV con dosis bajas de RTV
Recomendación: Puede ocurrir síndrome de abstinencia lo que requerirá aumentar la dosis de Metadona						

ANTICONVULSIVANTES						
Fenobarbital	Desconocido	Desconocido			Desconocido pero puede disminuir substancialmente los niveles del IP Monitorear los niveles de anticonvulsivantes	
Fenitoína	Usar con precaución	Usar con precaución	Puede disminuir considerablemente los niveles del IP			
	Monitorizar los niveles de fenitoína					
Carbamazepina			Disminuye concentraciones de Indinavir usar alternativas			
Monitorizar los niveles de carbamacepina						

AGENTES HIPOLIPEMIANTES						
Simvastatina	No hay datos		Potencial para gran incremento de niveles de estatinas Recomendación: No coadministrar			
Lovastatina			Excepto Pravastatina y Atorvastatina			
<u>Atorvastatina</u>						
Pravastatina						

MEDICAMENTOS PARA LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL						
Sildenafil			AUC aumenta para Sildenafil 3x Comenzar 25mg c/48hr (ver efectos colaterales)	AUC aumenta para Sildenafil 11x No exceder 25 mg c/48hr	AUC aumenta para Sildenafil 2- 11x Comenzar 25 mg c/48hr (ver efectos colaterales)	AUC aumenta para Sildenafil 2x Usar 25 mg
Vardenafil			AUC aumenta Vardenafil a 16x IDV disminuye 30% Mejor usar Sildenafil	AUC puede estar muy aumentado, no exceder 2.5 mg en 72hr	AUC puede estar muy aumentado, no exceder 2.5 mg en 24hr	AUC puede estar muy aumentado, no exceder 2.5 mg en 24hr
Tadalafil			Aumento considerable de AUC para Tadarafil	AUC aumenta para Tadalafil 124%	Aumento considerable de AUC para Tadarafil	Aumento considerable de AUC para

		Comenzar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72 hr	No exceder 10mg c/72 hr	Comenzar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72 hr	Tadarafil Comenzar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72 hr
MISCELÁNEOS					
	Puede inducir metabolismo glucosteroide, resultando una disminución del nivel sérico de esteroides	Monitorizar warfarina si se usa concomitantemente	El jugo de Toronja disminuye IDV un 26%		El jugo de Toronja aumenta los niveles de SQV
					La Dexametasona disminuye los niveles de SQV

AUC= Área Bajo la Curva.

Tabla 7
Interacciones de los IP con Otros ARV

	RITONAVIR	INDINAVIR	NELFINAVIR	AMPRENAVIR	NEVIRAPINA	DELAVIRDINA	EFAVIRENZ	DIDANOSINA
SAQUINAVIR	SOV Aumenta sustancialmente Recomendación Saquinavir 1000 mg + RTV 100 mg c/12 hr	Antagonista Aumenta SOV 4-7 veces Recomendación Datos insuficientes	SOV Incremento moderado Recomendación NFV dosis habitual SOV 800 mg c/8hr ó 1200 mg c/12 hr	SOV y APV Decremento Recomendación Datos insuficientes	SOV Decremento Recomendación Datos insuficientes	SOV Incremento moderado Recomendación DLV dosis habitual SOV 800 mg c/8hr	SOV- Decremento Recomendación no combinar	
RITONAVIR		IDV Incrementa sustancialmente Recomendación IDV 800mg + RIT 100/200 c/12hr	NFV Incremento moderado Recomendación NFV 500-750 mg + RIT 400 mg c/12hr	APV Incremento moderado Recomendación Datos insuficientes para APV APV 600-1200 mg + RIT 100-200 mg c/12 hr	Sin interacción Recomendación Dosis estándar	RTV Incremento moderado Recomendación DLV dosis estándar RIT no hay datos	EFV y RTV Incremento leve en ambos Recomendación EFV dosis estándar RIT 500-600 mg c/12 hr	
INDINAVIR	IDV aumenta sustancialmente Recomendación: IDV 800 mg + 100 RTV mg c/12 hrs		IDV Incremento moderado Recomendación Datos insuficientes IDV 1200 mg + NFV 1250 c/12 hr	Incremento APV Decremento IDV Recomendación Dosis estándar	IDV Decremento Recomendación NVP dosis estándar IDV 1000 mg c/8hr	IDV Incremento moderado Recomendación DLV dosis estándar IDV 600 mg c/6 hr	IDV Decremento moderado Recomendación EFV dosis estándar IDV 1000 mg c/8 hr	
NELFINAVIR				APV- Incremento Recomendación	Sin interacción Recomendación Dosis estándar	NFV Incremento moderado Recomendación Datos insuficientes Sin datos suficientes	Sin interacción Recomendación Dosis estándar	
AMPRENAVIR	Aumenta AMP 33% Recomendación: Sin ajuste de dosis	Aumenta AMP 33% Recomendación: Sin ajuste de dosis	Aumenta APV 1.5 X Datos insuficientes		Sin datos suficientes	Sin datos suficientes	APV- Decremento Recomendación EFV dosis estándar APV 1200 mg + RIT 200 mg c/12 hr	
ATAZANAVIR	ATZ aumenta sustancialmente Recomendación: ATZ 300 mg + 100 mg RTV c/24 hrs							Interacción con el búfer de ddl, si se combinan debe tomarse el ddl 2 hr antes o después de ATZ

Tabla 8
Uso de ARV en Insuficiencia Renal,
Diálisis e Insuficiencia Hepática

MEDICAMENTO	DOSIFICACIÓN EN INSUFICIENCIA RENAL			HEMODIÁLISIS ¹	DIÁLISIS PERITONEAL	INSUFICIENCIA HEPÁTICA
	Depuración de Creatinina					
	50-80 ml/min	10-50 ml/min	< 10 ml/min			
ITRAN						
Abacavir	SA	SA	SA	SA	SA	Evitar o reducir dosis en casos severos no existe una recomendación formal disponible
Didanosina	200 mg c/12 hrs	200 mg c/24 hrs	100 mg c/24-48 hrs		Utilizar dosis DpCr < 10 ml/min	
Didanosina EC Se asume si > 60 Kgs	400 mg c/24 hr	125-250 mg c/24 hr	125 mg c/24 hrs Si < 60 kgs no usar ddl EC	250 mg AD	?	Evitar o reducir dosis en casos severos no existe una recomendación formal disponible
Lamivudina	SA	150 mg c/24 hr	25-50 mg c/24 hr	25-50 mg c/24 hr AD	Datos insuficientes	SA
Estavudina	SA	20 mg c/12-24 hrs	20 mg c/24 hr	>60 Kg 20 mg c/24 hr <60 Kg 15 mg c/24 hr	Igual que hemodiálisis	SA
Zalcitabina	SA	0.75 mg c/12-24 hrs	Evitar ó 0.75 mg c/24 hr	0.75 mg Postdiálisis	Igual que hemodiálisis	Evitar o reducir dosis en casos severos no existe una recomendación formal disponible
Zidovudina	SA	SA	100 mg c/8-12 hr	100 mg c/8 hrs	100 mg c/8 hrs	Reducir dosis un 50% o doblar el intervalo entre las dosis
Tenofovir	SA	no utilizar	no utilizar			Contraindicado en depuración <90 ml/min
Emtricitabina	SA	200 mg c/ 48-72 hrs	200 mg c/96 hrs	200 mg c/96 hrs postdiálisis	SA	Alta incidencia de hepatotoxicidad asociado a Nevirapina
ITRNN						
Nevirapina	SA	200 mg c/24 hr si DpCr <25 ml/min	200 mg c/24 hr	200 mg c/24 hr Postdiálisis	Igual que hemodiálisis	Evitar o reducir dosis en casos severos no existe una recomendación formal disponible
Efavirenz	SA	SA	SA	SA	SA	No existe información disponible

IP						
Nelfinavir	SA	SA	SA	Datos contradictorios Se requiere monitorización de niveles terapéuticos	SA	Reducir dosis en casos severos no existe una recomendación formal disponible Se recomienda monitorizar niveles terapéuticos
Indinavir	Evitarse	Evitarse	Evitarse	SA	SA	Reducir dosis en casos severos no existe una recomendación formal disponible. Se recomienda monitorizar niveles terapéuticos
Saquinavir	SA	SA	SA	SA	SA	Reducir dosis en casos graves No existe una recomendación formal disponible. Se recomienda monitorizar niveles terapéuticos
Ritonavir	SA	SA	SA	SA	SA	Evítase como IP solo, puede utilizarse como "booster"
Amprenavir	SA	SA	SA	SA	SA	Reducir dosis en casos severos a 300-450 mg c/12 hr Child-Pugh 5-8 450 mg c/12 hr Child-Pugh 9-12 300 mg c/12 hr
Lopinavir	SA	SA	SA	SA	SA	Reducir dosis en casos graves no existe una recomendación formal disponible La monitorización de niveles terapéuticos puede ser de utilidad
Atazanavir	SA	SA	SA	SA	SA	Child-Pugh 7-9 300 mg/d Child-Pugh mayor a 9 contraindicado

¹ Administración post -diálisis.
SA= Sin Ajuste de Dosis.

Tabla 9
Efectos Colaterales/Tóxicos Relevantes de los ARV

ITRAN							
EFECTOS DE GRUPO: NAUSEA, VÓMITO, ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS, HEPATITIS, ACIDOSIS LÁCTICA CON ESTEATOSIS HEPÁTICA, LIPOATROFIA, TOXICIDAD MITOCONDRIAL (MIOPATÍA Y NEUROPATÍA PERIFÉRICA)							
ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO						COMENTARIOS
	HEMATOLOGICO	HEPÁTICO	PANCREÁTICO	PIEL	METABOLICO	NP	
Abacavir (ABC)	+	+++	+	+++	AL	+	Reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal en 2-5% primeras 6 semanas. No retratar
Didanosina (ddI)	+	+++	+++	-	AL	++++	Pancreatitis (más en combinación d4T) Neuropatía periférica es la más común Diarrea, náusea (dependiente de formulación) Pigmentación retiniana y neuritis óptica Más riesgo de AL en embarazada con d4T-ddI
Estavudina (d4T)	+	++++	++++	-	AL	++++	Pancreatitis y neuropatía periférica más con ddI Alteraciones del sueño, manía Debilidad muscular ascendente (rara) Más riesgo de AL en embarazada con d4T-ddI
Lamivudina (3TC)	++	++	+++	++	AL	+++	Bien tolerado Pancreatitis común en niños con enfermedad avanzada Las más comunes son neuropatía periférica, neutropenia y elevación de transaminasas
Zalcitabina (ddC)	+	+++	+++	-	AL	++++	Neuropatía periférica Úlceras orales (estomatitis)

								Toxicidad potencial con el uso de otros ITRAN
Zidovudina (AZT)	+++	++	++	+	AL	--		Mielosupresión Anemia, neutropenia Macrocitosis en casi 100% Miopatía en 17% Cardiomiopatía rara Cefalea, insomnio, astenia Coloración azul a negra de uñas
Tenofovir	-	+	-	-	+			Manifestaciones gastrointestinales, toxicidad túbulo intersticial
FTC	-	+	SD	+	+	-		

ITRNN

EFECTOS COLATERALES DE GRUPO: RASH Y HEPATITIS

ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO						COMENTARIOS
	HEMATOLÓGICO	HEPÁTICO	PANCREÁTICO	PIEL	METABOLICO	SNC	
Efavirenz (EFV)	--	++	--	++++	Incremento Trig y COL	++++	Efectos diversos de SNC mareos, insomnio, somnolencia, pesadillas, psicosis (1- 2 %), depresión aguda; se resuelven en 2-4 semanas Rash 10% raro grave (menos 1%) Teratogénico en primates Incrementa riesgo de toxicidad hepática en caso de coinfección con hepatitis B ó C
Nevirapina (NVP)	--	+++	--	++++	--	+	Rash en hasta 16%, 8% grave (Stevens-Johnson) Hepatitis aguda.

							Incrementa riesgo de toxicidad hepática en caso de co-infección con hepatitis B ó C
IP							
EFECTOS DE GRUPO: RESISTENCIA A INSULINA, HIPERGLICEMIA, DM DE RECIENTE INICIO, HIPERLIPIDEMIA, LIPODISTROFIA (REDISTRIBUCIÓN DE GRASA), AUMENTO DE RIESGO DE SANGRADO EN HEMOFÍLICOS, HEPATITIS, OSTEONECROSIS, OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS							
ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO						COMENTARIOS
	HEMATOLÓGICO	HEPÁTICO	PANCREÁTICO	PIEL	METABÓLICO	SNC	
Amprenavir (AMP)	+	+++	--	--	Alts. Lípidos y glucosa	++	Intolerancia GI: náusea, vómito, rash, parestesias orales, depresión SNC
Atazanavir	-	+	--	--	No	--	HiperBb indirecta (Gilbert), favorable perfil de lípidos, no información sobre lipodistrofia, no resistencia a insulina
Indinavir (IDV)	+	++	--	++	Alt. Lípidos Trig, COL y glucosa	--	Nefrolitiasis 4-10%, amerita hidratación Intolerancia GI. Nausea (10-15%) reflujo esofágico 3% Subjetivos: cefalea, astenia, visión borrosa, mareos, rash, sabor metálico, alopecia. Distrofia ungueal HiperBb indirecta en 10%
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)	+	++	+	++	Alts. Lípidos Trig, glucosa	++	Intolerancia GI: náusea, vómito, diarrea, cefalea y astenia, los mas comunes Sol. oral con 42% alcohol
Nelfinavir (NFV)	+	++	--	+	Alt. Lípidos Trig, COL y glucosa	--	Diarrea común (10-30%), se resuelve en días/semanas Polvo: contiene fenilalanina (11.2 mgr/gr)
Ritonavir (RTV)	+	+++	--	--	Alt. Lípidos Trig, COL y glucosa	--	Intolerancia GI, náusea, vómito Parestesias,

						alteraciones del gusto Redistribución de grasa. Lab. incremento de triglicéridos > 200%	
Saquinavir (SQV)	+	++	--	+	Alt. Lípidos Trig, COL y glucosa	--	Intolerancia GI: náusea, diarrea (10-20%) y dispepsia Cefalea

AL: Acidosis láctica, Trig.:Triglicéridos, COL: Colesterol, NP: Neuropatía periférica, SNC: Sistema Nervioso Central

INHIBIDORES DE FUSION (IF)

T20	-	-	--	+ /+++	---	--	Riesgo elevado de neumonía bacteriana
-----	---	---	----	--------	-----	----	---------------------------------------

Tabla 10
Características de las Combinaciones de ITRAN en esquemas de inicio de Tratamiento
(RECOMENDACIONES EN ORDEN DE PREFERENCIA DE IZQUIERDA A DERECHA)

CARACTERÍSTICA	AZT+3TC ó FTC	TDF+3TC ó FTC	ddI ^+3TC o FTC	ABC+3TC o FTC	AZT+ddI ^	D4T+3TC o FTC
Nº de cápsulas/día	2-4	1-3	2-3	2-4	3	3-4
Experiencia clínica	++++	++	++	++	++	++++
Tolerancia GI	+++	++++	+++	++++	++	+++
Supresión de médula ósea	Si	No	No	No	Si	No
Neuropatía	+	No	+++	No	+++	+++
Toxicidad mitocondrial	++	+	++	+	++	+++
Potencial de secuenciación	++	++++	+++	+++	+	++
Costos (precio gobierno)	++	++++	++	+++	+	++

^ ddI EC en todos los casos

La magnitud de las características se expresan de menor a mayor (+ a ++++)

Las combinaciones con ddC no se recomiendan por su menor potencia y su dificultad de administración

No se recomienda el uso de combinaciones con AZT-d4T, ddI-ddC, ddC-3TC, TDF-ABC, TDF-ddI, 3TC-FTC.

La combinación ddI+d4T no se recomienda en esquemas de inicio dada su alta toxicidad mitocondrial.

Tabla 11
Principales Características de los Esquemas de Tratamiento Inicial con IP

ESQUEMA	POTENCIA	TOLERANCIA GI	TABS. POR DÍA (IP) ^μ	TOXICIDAD GENERAL	POSIBILIDAD DE SECUENCIACIÓN	COSTO
2 ITRAN + AMP/r	+++	+++	9	+++	+++	++
2 ITRAN + ATZr/ r	+++	+++	3	++	+++	+++
2 ITRAN + FOSr/r	+++	+++	4	+++	+++	¿?
2ITRAN + IDV/r	+++	++	6	++++	+++	+
2 ITRAN + LOP/r	++++	++	6	+++	?**	++++
2 ITRAN + NFV	++	+++	10*	+++	+++	+++
2 ITRAN + SQV/r	+++	+++	12	+++	+++	+++

El orden en que son presentados los esquemas es estrictamente alfabético y no de preferencia. La magnitud de las características se expresan de menor a mayor (+ a ++++)

* NFV en administración cada 12 horas.

** Desconocida.

μ El número de cápsulas incluye a las de Ritonavir cuando el esquema es reforzado.

Tabla 12
Posibles Combinaciones para Tratamiento ARV Inicial
(POR ORDEN ALFABÉTICO DEL TERCER COMPONENTE)

SITUACIÓN CLÍNICA	1ª OPCIÓN	2ª OPCIÓN	3ª OPCIÓN
CD4 200 – 350 *	AZT-3TC+ EFV	AZT-3TC+ATZ/r	AZT-3TC+ IDV/r
	TDF-3TC/FTC + EFV	TDF-3TC/FTC + ATZ/r	TDF-3TC/FTC + IDV/r
	ddI-3TC/FTC +EFV	ddI-3TC/FTC + ATZ/r	ddI-3TC/FTC + IDV/r
	ABC-3TC/FTC +EFV	ABC-3TC/FTC + ATZ/r	ABC-3TC/FTC + IDV/r
	AZT-ddI+EFV	AZT-DDI + ATZ/r	AZT-ddI+ IDV/r
	D4T -3TC/FTC + EFV	D4T -3TC/FTC + ATZ/r	D4T -3TC/FTC + IDV/r
		AZT-3TC+ LPV/r	AZT-3TC+ FOS/r
		TDF-3TC/FTC + LPV/r	TDF-3TC/FTC + FOS/r
		ddI-3TC/FTC + LPV/r	ddI-3TC/FTC + FOS/r
		ABC-3TC/FTC + LPV/r	ABC-3TC/FTC + FOS/r
	AZT-DDI + LPV/r	AZT-ddI+ FOS/r	
	D4T -3TC/FTC + LPV/r	D4T -3TC/FTC + FOS/r	
		AZT-3TC+ NFV	
		TDF 3TC/FTC +NFV	
		ddI-3TC/FTC + NFV	
		ABC-3TC/FTC +NFV	
		AZT-ddI+ NFV	
		D4T -3TC/FTC + NFV	
		AZT-3TC+ SQV/r	
		TDF-3TC/FTC + SQV/r	
		ddI-3TC/FTC + SQV/r	
		ABC-3TC/FTC + SQV/r	
		AZT-DDI+ SQV/r	
		D4T -3TC/FTC + SQV/r	
CD4 100- 200 sin evidencia clinica de enfermedad avanzada	AZT-3TC+ EFV	AZT-3TC+ATZ/r	AZT-3TC+ IDV/r
	TDF-3TC/FTC + EFV	TDF-3TC/FTC + ATZ/r	TDF-3TC/FTC + IDV/r
	ddI-3TC/FTC +EFV	ddI-3TC/FTC + ATZ/r	ddI-3TC/FTC + IDV/r
	ABC-3TC/FTC +EFV	ABC-3TC/FTC + ATZ/r	ABC-3TC/FTC + IDV/r
	AZT-ddI+EFV	AZT-DDI + ATZ/r	AZT-ddI+ IDV/r
	D4T -3TC/FTC + EFV	D4T -3TC/FTC + ATZ/r	D4T -3TC/FTC + IDV/r
		AZT-3TC+ LPV/r	TDF-3TC/FTC + FOS/r
		TDF-3TC/FTC + LPV/r	ddI-3TC/FTC + FOS/r
		ddI-3TC/FTC + LPV/r	ABC-3TC/FTC + FOS/r
		ABC-3TC/FTC + LPV/r	AZT-ddI+ FOS/r
	AZT-DDI + LPV/r	D4T -3TC/FTC + FOS/r	
	D4T -3TC/FTC + LPV/r		
		AZT-3TC+ SQV/r	
		TDF-3TC/FTC + SQV/r	
		ddI-3TC/FTC + SQV/r	
		ABC-3TC/FTC + SQV/r	
		AZT-DDI+ SQV/r	
		D4T -3TC/FTC + SQV/r	
CD4 < 100 ó evidencia clínica de enfermedad avanzada	AZT-3TC+ LPV/r	AZT-3TC+ EFV	AZT-3TC+ IDV/r
	TDF-3TC/FTC + LPV/r	TDF-3TC/FTC + EFV	TDF-3TC/FTC + IDV/r
	ddI-3TC/FTC + LPV/r	ddI-3TC/FTC +EFV	ddI-3TC/FTC + IDV/r
	ABC-3TC/FTC + LPV/r	ABC-3TC/FTC +EFV	ABC-3TC/FTC + IDV/r
	ABC-3TC/FTC + LPV/r	AZT-ddI+EFV	AZT-ddI+ IDV/r
	LPV/r	D4T -3TC/FTC + EFV	D4T -3TC/FTC + IDV/r

	<p>AZT-DDI + LPV/r D4T -3TC/FTC + LPV/r</p> <p>AZT-3TC+ATZ/r TDF-3TC/FTC + ATZ/r ddI-3TC/FTC + ATZ/r ABC-3TC/FTC + ATZ/r AZT-DDI + ATZ/r D4T -3TC/FTC + ATZ/r</p> <p>AZT-3TC+ FOS/r TDF-3TC/FTC + FOS/r ddI-3TC/FTC + FOS/r ABC-3TC/FTC + FOS/r AZT-ddI+ FOS/r D4T -3TC /FTC + FOS/r</p> <p>AZT-3TC+ SQV/r TDF-3TC/FTC + SQV/r ddI-3TC/FTC + SQV/r ABC-3TC/FTC + SQV/r AZT-DDI+ SQV/r D4T -3TC/FTC + SQV/r</p>
En caso de mujer con potencial reproductivo	<p>AZT-3TC+ATZ/r TDF-3TC/FTC + ATZ/r ddI-3TC/FTC + ATZ/r ABC-3TC/FTC + ATZ/r AZT-DDI + ATZ/r D4T -3TC/FTC + ATZ/r</p> <p>AZT-3TC+ IDV/r TDF-3TC/FTC + IDV/r ddI-3TC/FTC + IDV/r ABC-3TC/FTC + IDV/r AZT-ddI+ IDV/r D4T -3TC/FTC + IDV/r</p> <p>AZT-3TC+ NFV TDF_3TC/FTC +NFV ddI-3TC/FTC + NFV ABC-3TC/FTC +NFV AZT-ddI+ NFV D4T -3TC/FTC + NFV</p> <p>AZT-3TC+ LPV/r TDF-3TC/FTC + LPV/r ddI-3TC/FTC + LPV/r ABC-3TC/FTC + LPV/r AZT-DDI + LPV/r D4T -3TC/FTC + LPV/r</p> <p>AZT-3TC+ SQV/r TDF-3TC/FTC + SQV/r ddI-3TC/FTC + SQV/r ABC-3TC/FTC + SQV/r AZT-DDI+ SQV/r D4T -3TC/FTC + SQV/r</p>

* Dado que se han eliminado los esquemas de menor potencia (2 ITRAN + NVP y 3 ITRAN) las opciones de tratamiento son independientes de la cuantificación de CV.

+ La combinación de ITRAN se pondera de acuerdo a los criterios utilizados para la Tabla 10.

2.3 Criterios de Cambio de Tratamiento por Falla Terapéutica

Dadas las características de la historia natural de la enfermedad, la posibilidad de falla al tratamiento debe ser anticipada como parte de las estrategias del tratamiento ARV a largo plazo. En caso de falla, es de suma importancia definir la razón de la falla para identificar la estrategia a seguir. En este sentido existen dos estrategias:

1) CAMBIO DE TRATAMIENTO DEBIDO A EFECTOS ADVERSOS O INTOLERANCIA O PARA SIMPLIFICAR EL REGIMEN, EN AUSENCIA DE FALLA (VIROLÓGICA, INMUNOLÓGICA O CLÍNICA)

- En este caso, mientras la actividad del tratamiento ARV se mantenga (CV < 50 copias/ml), y se pueda identificar el fármaco responsable de la toxicidad o intolerancia, se puede realizar una **sustitución** individual, manteniendo el resto del régimen (por ejemplo: cambio de AZT por Estavudina en el caso de anemia, cambio de Efavirenz por Nevirapina en el caso de alteraciones neurológicas. También SE puede realizar una sustitución de uno o mas fármacos con el fin de simplificar un regimen complejo y facilitar la adherencia (ejemplo: un regimen de P reforzado con 12 pastillas al día por uno de un ITRNN con 3)

En aquellos casos en los que el medicamento responsable de la toxicidad no pueda ser identificado, o se presente un evento adverso serio, el tratamiento debe ser interrumpido en su totalidad hasta la resolución del mismo, en tanto se consideran las opciones terapéuticas a seguir.

2) CAMBIO DE TRATAMIENTO POR FALLA

En caso de falla temprana al primer o segundo esquema ARV, cuando se presumen pocas mutaciones asociadas a resistencia, y usualmente existen varias opciones de ARV activos para usarse, el objetivo del tratamiento debe enfocarse a lograr una supresión virológica completa (< 50 copias/ml).

En fallas subsecuentes, cuando la magnitud de resistencia es mayor y mas amplio, lograr supresión virológica completa es un objetivo menos alcanzable, por lo que el tratamiento ARV se debe enfocar a prevenir el deterioro inmunológico y la progresión clínica. En este caso la falla se definirá como un deterioro en la cuenta de CD4 (disminución de 30% con respecto a la previa, si esta última es mayor a 100 células/ml), o un deterioro clínico del paciente (Sx de desgaste, IO y/o neoplasias asociadas a VIH).

Estrategias de Cambio

Es importante considerar que la falla terapéutica no siempre se asocia a resistencia viral, particularmente durante la fase inicial del rebote viral, cuando el virus se mantiene detectable a niveles bajos. Antes de cambiar el tratamiento, es recomendable valorar y corregir problemas de apego, requerimientos dietéticos, interacciones medicamentosas y deficiente absorción de los medicamentos.

Una vez establecido que la causa de la falla no es alguno de los factores arriba mencionados que se puedan corregir antes de cambiar el esquema, sino resistencia al tratamiento, debe hacerse un cambio de esquema que incluya al menos dos y de preferencia tres nuevos medicamentos activos. La determinación de esto se hace tanto por la historia del tratamiento como por el genotipo si se encuentra disponible.

FALLA A MÚLTIPLES ESQUEMAS

En este rubro se pueden diferenciar dos situaciones en las cuales no es factible conformar esquemas terapéuticos con eficacia significativa, pero es posible obtener beneficios al continuar el tratamiento ARV:

- A) En usuarios con historia de falla virológica de dos a cuatro esquemas terapéuticos diferentes, donde puede confirmarse por genotipo o asumir de acuerdo al historial de exposición a ARV, actividad residual de algunos medicamentos, y se debe priorizar la actividad ARV sobre tolerancia y toxicidad.
- B) En casos de multirresistencia cuando las opciones de ARV activos disponibles son limitadas, se debe ponderar la tolerancia y toxicidad del esquema sobre la potencia teórica de los esquemas ARV. Estos usuarios pueden beneficiarse de continuar el tratamiento ARV, a pesar de presentar replicación viral persistente, ya que la evidencia muestra una menor progresión clínica en comparación con la interrupción del tratamiento ARV.

Criterios de Cambio por Falla

- 1) Personas bajo tratamiento previo con TARAA en quienes se obtuvo una supresión virológica completa (< 50 copias/ml), que se presentan con un rebote de la CV persistente (confirmado en una segunda determinación mayor de 1,000 copias/ml en un lapso no mayor a dos meses de ser posible).
- 2) Las personas que reciben tratamiento ARV subóptimo (por ejemplo: biterapia, combinaciones no aceptadas), independientemente de la CV y CD4. En caso de biterapia generalmente con dos ITRAN, si el paciente se encuentra en supresión virológica completa, se debe cuestionar la necesidad de continuar el tratamiento antirretroviral, ya que es posible que el paciente pueda controlar la replicación viral y mantener CD4s estables sin tratamiento.
- 3) Personas bajo tratamiento con TARAA durante al menos seis meses, en los cuales no se alcanzó una respuesta terapéutica adecuada (virológica definida como CV < 50 copias/ml para el primer y segundo esquema, o bien una disminución de al menos 1 log en rescates subsecuentes).
- 4) Solo en el caso de no contar con CV, el cambio de Tx puede hacerse tomando en cuenta falla inmunológica definida como una disminución significativa de CD4 (mayor al 30% con respecto a la basal antes del inicio de este esquema), y/o progresión clínica de la enfermedad en usuarios en su tercer rescate o posteriores.

El nivel más bajo de la CV alcanzado durante los primeros meses del inicio del tratamiento ARV es predictivo del riesgo subsecuente de falla virológica.

REBOTE TRANSITORIO DE LA CV (VIRAL BLIPS)

Algunas personas bajo TARAA presentan elevaciones transitorias de la CV que oscilan entre 50 a 1,000 copias/ml, sin identificar factores contribuyentes tales como interacciones medicamentosas, pobre apego, enfermedades coexistentes o vacunaciones recientes, que posteriormente y sin ninguna acción retornan a cifras indetectables por debajo de 50 copias/ml. La mayoría de los estudios han demostrado que su ocurrencia no es predictor de falla virológica y desarrollo de resistencia por lo que lo recomendable es mantener el monitoreo virológico sin hacer cambios en el esquema.

Estrategias para Optimizar los Esquemas de Rescate

1. La efectividad del tratamiento de rescate será mayor si la persona no ha sido expuesta a una clase de ARV, así como fármacos ante los que es poco factible que exista resistencia cruzada.
2. El esquema de rescate mostrará un mayor beneficio si el cambio se efectúa tempranamente en la falla y con CV bajas (1,000 a 10,000), ya que continuar con el esquema ante el que se ha presentado la falla resultará en la acumulación de mutaciones de resistencia, con un incremento en la posibilidad de resistencia cruzada a nuevos medicamentos de una misma familia.
3. Los ensayos de resistencia son recomendables en aquellos casos en los que la elección del esquema de rescate es difícil basado únicamente en la exposición previa de ARV.
4. Las concentraciones plasmáticas inadecuadas de los medicamentos pueden comprometer la respuesta al tratamiento ARV, por lo que deben considerarse las posibles interacciones medicamentosas, problemas de absorción intestinal y desde luego, apego terapéutico al momento de valorar una persona con falla terapéutica.
5. **INTENSIFICACIÓN.** Esta es una estrategia cada vez menos utilizada y requiere forzosamente la disponibilidad de CVs frecuentes. Consiste en adicionar un fármaco al esquema ARV existente con objeto de aumentar la potencia del mismo. Sólo se recomienda cuando existe falla virológica temprana (< de 6 meses y con CV < 10,000 copias/ml). Debe asegurarse que no existan problemas de apego al esquema actual. En caso de no poder corroborar respuesta terapéutica al nuevo esquema en un periodo máximo de dos meses se debe realizar un cambio total. Por lo general, los ARV con una barrera genética limitada (ITRNN, 3TC y FTC) no deberán considerarse dentro de esta estrategia. En cambio, la intensificación con Ritonavir como *booster* o potenciador de la farmacocinética del resto de los IP, a excepción del Nelfinavir es una estrategia ampliamente aceptada.

2.4 Esquema de Tratamiento ARV Después de Falla Terapéutica al Primer Esquema

Numerosos ensayos, así como la experiencia clínica han puesto de manifiesto que el mejor esquema de tratamiento para cualquier usuario sin duda es el primero, ya que por lo general es el menos tóxico, el más simple y mejor tolerado, y el que, en principio, de cubrir con las recomendaciones aquí expuestas, mantendrá por mayor tiempo la actividad antiviral. Por otro lado la efectividad de los esquemas de rescate es más reducida entre mayor exposición se tenga a diversos fármacos ARV debido al acúmulo de mutaciones de resistencia entre los diversos grupos de medicamentos.

La generación de resistencia cruzada es un fenómeno que depende de varios factores, entre los cuales el más importante es el tiempo en que la persona ha permanecido en falla virológica ya que permite la acumulación de mutaciones que generan resistencia entre los miembros del mismo grupo de ARV. Por lo general entre mayor número de mutaciones acumuladas para un mismo grupo de antirretrovirales, mayor será la resistencia cruzada generada entre grupo. Es muy importante considerar este hecho cuando se analizan los estudios de secuenciación publicados, ya que diferentes resultados reflejan en realidad diferentes escenarios de tiempo de falla.

SECUENCIACIÓN DE NUCLEÓSIDOS

Se recomienda cambiar siempre a dos nuevos ITRAN. En personas que fallan a AZT y 3TC se considera, de preferencia, cambiar a ABC con ddI para evitar la gran toxicidad de la combinación de D4T+ddI.

Es importante considerar para el uso de TDF que tiene resistencia cruzada, cuando existe la mutación K65R después del uso de ddI ó ddC ó mutaciones de resistencia múltiple a nucleósidos, particularmente la acumulación de 3 o más TAMs, por lo que su utilidad en falla múltiple debe ser evaluada cuidadosamente en base a ensayos de resistencia.

La **Tabla 13** muestra las principales opciones de cambio de tratamiento del esqueleto de nucleósidos considerando la evidencia actual, así como las interacciones medicamentosas.

Tabla 13
Secuenciación de Nucleósidos Ante Falla
al Primer Esquema de Tratamiento ARV

ESQUEMA ACTUAL (EN FALLA)	1ª ALTERNATIVA	OTRAS ALTERNATIVAS (EN ORDEN DE PREFERENCIA)
ABC-3TC o FTC	AZT-ddI	AZT-TDF*, d4T-TDF*, d4T-ddI
AZT-3TC o FTC	ABC-ddI	d4T-ABC, d4T-ddI *
AZT-ddI	ABC-3TC o FTC	TDF-3TC o FTC**, d4T-3TC, d4T-ABC*
d4T-3TC o FTC	ABC-ddI	AZT-ABC, AZT-ddI
d4T-ddI	ABC-3TC o FTC	AZT-3TC, TDF-3TC o FTC**, AZT-ABC

ddI-3TC o FTC TDF + 3TC o FTC	AZT-ABC AZT-ABC	AZT-TDF*, d4T-ABC*, d4T-TDF* AZT-ddI, ddI-ABC, d4T-ABC*, d4T-ddI
En los usuarios con falla que están recibiendo una combinación de ITRAN, no recomendadas actualmente, se sugiere rescate con las siguientes alternativas:		
AZT-ABC	d4T-3TC o FTC	d4T-ddI, TDF-3TC o FTC**
AZT-ddC	d4T-3TC o FTC	TDF-3TC o FTC**, d4T-ABC*
ddC-3TC	AZT-ABC	AZT-TDF, d4T-ABC*, d4T-TDF*
d4T-ddC	ABC-3TC o FTC	AZT-3TC, TDF-3TC o FTC**, AZT-ABC
d4T-ABC	AZT-3TC o FTC	TDF-3TC o FTC**, AZT-ddI, ddI-3TC

* La eficacia de estas combinaciones no ha sido adecuadamente comprobada en ensayos clínicos.

** Al momento de contar con TDF se recomienda esta combinación como de elección por su mayor posibilidad de respuesta ARV.

SECUENCIACION DE ESQUEMAS CON ITRNN

Los ITRNN poseen una baja barrera para el desarrollo de resistencia, por lo que es de esperarse que cuando un esquema triple con un miembro de esta clase falla se produce resistencia al mismo tiempo. Se considera que una vez que haya resistencia a un ITRNN existe resistencia a todos los miembros de la misma, en este caso se recomienda cambiar a otro triple esquema con dos nuevos ITRAN y de preferencia un IP combinado con dosis bajas de Ritonavir.

Existen reportes aislados de la posible secuenciación de los ITRNN usando primariamente Nevirapina; sin embargo, esta recomendación incluye únicamente casos con falla muy temprana que no se detectan en forma frecuente en México (consultar el capítulo dedicado a "Resistencia") por lo que no se considera una práctica recomendada.

SECUENCIACIÓN DE ESQUEMAS CON IP

Los estudios existentes de secuenciación con IP son escasos, con un número limitado de pacientes, y para su correcta interpretación es necesario valorar con detenimiento el tiempo a la falla virológica al cual se ha realizado el análisis.

Para asegurar el éxito de la secuenciación es necesario considerar tres aspectos de los IPs: el primero es la potencia, el segundo la barrera genética y el tercero farmacocinética.

La potencia del IP se incrementa al utilizar esquemas reforzados con dosis bajas de ritonavir. Por otro lado, la utilización de un IP con barrera genética elevada como Lopinavir/ritonavir, y Fosamprenavir/ritonavir aumenta su posibilidad de éxito en tratamientos de rescate.

El cambio de tratamiento después de falla a un primer esquema de IP con o sin ritonavir a dosis bajas, varía dependiendo del IP al cual se presenta la falla. Cuando se inició tratamiento con Amprenavir se recomienda cambiar a Lopinavir/Ritonavir, aunque la información existente al respecto es muy pobre y se sabe que existe resistencia cruzada, no existiendo una segunda opción conocida. En el caso de falla a ATZ/r se recomienda secuenciar con IDV/r o SQV/r.

Cuando hay falla a IDV o SQV con o sin ritonavir, se recomienda usar LPV/r. En caso de personas que comenzaron su tratamiento con Lopinavir/Ritonavir no existe a la fecha información clara que permita decidir que esquema usar, por lo tanto se recomienda referir al paciente a un tercer nivel y de ser posible realizar un ensayo de resistencia. En el caso de falla a NFV se recomienda como primera opción el uso de ATZ/r, IDV/r o SQV/r.

La secuenciación de un esquema triple con IP a un esquema con tres nuevos ITRAN ó dos nuevos ITRAN y un ITRNN, no se recomienda pues es presumible que en el nuevo regimen el esqueleto de nucleosidos no tenga actividad óptima por la resistencia cruzada extensa que se produce y por tanto el ITRNN quedaría inserto en un regimen poco solido que facilitaría el desarrollo de falla y resistencia.

SECUENCIACION DE UN ESQUEMA DE TRES ITRAN

El esquema de triple ITRAN más comunmente utilizado aunque no aceptado actualmente, es AZT-3TC-ABC, aún cuando existen personas que están siendo manejados con otros triples ITRAN, como d4T- ddI- 3TC y otras combinaciones de acuerdo a disponibilidad.

En todos los casos este es el tratamiento que mayor cuidado en su seguimiento debe tener y que debe ser cambiado lo más pronto posible después de corroborar la falla virológica, ya que de no ser así se expone al usuario al desarrollo de resistencia cruzada, no sólo entre los análogos timidínicos sino entre todos los miembros del grupo, lo que limita, de manera importante, las opciones futuras.

Existe poca experiencia en cuanto a resultados a largo plazo referentes a secuenciar un esquema de triple ITRAN una vez que falla. Cuando existe falla a AZT -3TC-ABC, se recomienda usar TDF con ddI a pesar de su interacción y posible respuesta inferior en cuanto al incremento de CD4s ya que es la combinación de ITRAN que pudiera mantener actividad residual. En cuanto al tercer elemento del tratamiento es recomendable usar un IP reforzado con Ritonavir (Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Saquinavir), con objeto de asegurar una adecuada potencia. El uso de EFV añadido al esquema de nucleósidos e inhibidores de proteasa, se recomienda cuando el esquema de triple nucleósido ha fallado por tiempo prolongado (mas de 6 meses) y de ser posible con el uso de ensayos de resistencia.

TABLA 14
Secuenciación del Tercer Componente Ante Falla al
Primer Esquema de Tratamiento Antirretroviral

ESQUEMA INICIAL*	PRIMER RESCATE	
	Primera alternativa	Segunda alternativa
ESQUEMA INICIAL CON 2 ITRAN Y 1 ITRNN		
2 ITRAN + EFV ó NVP	2 nuevos ITRAN* + ATZ/r ó IDV/r ó SQV/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r^
ESQUEMA INICIAL CON 2 ITRAN Y 1 IP ó IP/r †		
2 ITRAN + AMP/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r	
2 ITRAN + ATZ/r	2 nuevos ITRAN* + IDV/r ó SQV/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r^
2 ITRAN + IDV/r ó SQV/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r	

2 ITRAN LPV/r	AMERITA REALIZACION DE GENOTIPO	
2 ITRAN + NFV	2 nuevos ITRAN* + ATZ/r ó IDV/r ó SQV/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r^
ESQUEMA INICIAL CON TRIPLE NUCLEOSIDO		
AZT – 3TC – ABC	TDF/ddI + ATZ/r ó IDV/r ó LPV/r ó SQV/r +/- EFV&	
Otras combinaciones de 3 ITRAN	2 nuevos ITRAN* + ATZ/r ó IDV/r ó LPV/r ó SQV/r +/- EFV&	

Cuando hay más de 1 opción por casilla esta se encuentra colocada en orden alfabético NO en orden de preferencia.

* Seleccionados de acuerdo a la tabla 13.

& El uso de EFV añadido al esquema de nucleósidos e inhibidores de proteasa, se recomienda cuando el esquema de triple nucleósido ha fallado por tiempo prolongado (mas de 6 meses) y de ser posible con el uso de ensayos de resistencia.

^ Se recomienda usar LOP/r en casos de falla avanzada, presencia de efectos colaterales que contraindiquen el uso de la primera opción, o cuentas de CD4s < 100 células/mm³

¶ No se recomienda utilizar en estas situaciones un esquema subsecuente con no nucleósidos únicamente. La combinación de un inhibidor de proteasa y un no nucleósido en esta situación es solo recomendable en casos de falla prolongada al esquema inicial y que se sospeche o se demuestre alta resistencia a los inhibidores de proteasa.

2.5 Esquemas de Tratamiento de Rescate por Falla Terapéutica al Segundo o Subsecuentes

El uso de múltiples ARV y la falla a los mismos origina resistencia viral a medicamentos específicos usados, y frecuentemente resistencia cruzada, especialmente cuando el esquema es continuado a pesar de falla virológica evidente. Dada la complejidad del manejo es recomendable que en falla múltiple el usuario sea manejado por un servicio especializado y/o enviado a un tercer nivel de atención. Se entiende como falla múltiple cuando existe evidencia de resistencia a por lo menos un ARV de cada una de las clases (ITRAN, ITRNN e IP).

Es recomendable, para elegir el esquema a usar, que se realice un ensayo de resistencia, tomando en cuenta que este ensayo nos da información de los medicamentos que deben ser evitados pero no de los que si se deben de usar, ya que pueden existir resistencias en poblaciones minoritarias que no sean detectadas.

Los esquemas utilizados después de segunda falla si se decide usar IP, se recomienda que sean reforzados con Ritonavir, siendo probablemente las mejores opciones Amprenavir/r ó Lopinavir/r, con lo que, sin embargo, las mejores respuestas obtenidas con CV indetectable, son alrededor de 30% y por corto plazo. La introducción de Lopinavir/r ha mejorado significativamente la terapia de rescate, pero es también claro que entre mayor sea el

antecedente de uso de IP menor es la posibilidad de respuesta, especialmente cuando hay de seis a ocho o más mutaciones asociadas a resistencia del grupo.

Otra posible opción es el uso de dobe inhibidor de Proteasa reforzado con ritonavir. Las combinaciones que han mostrado efectividad en ensayos clínicos son LOP/r 400/100 mg c/12 hrs + SQV 1000 mg c/12 hrs, o bien LOP/r 400/100 mg c/12 hrs + ATAZ 300 mg c/24 hrs.

La utilización de esquemas con cinco a nueve ARV en esquemas llamados Mega o Giga-TARAA apuestan a usar la mayor posibilidad de medicamentos activos, pero dado el costo y lo importante de los efectos tóxicos no se recomiendan.

En este contexto de falla múltiple en donde el uso del inhibidor de fusión, enfuvirtida (T-20) tiene una posible recomendación. En los casos en que amerite usarse (a partir de la falla a segundo esquema) se recomienda que existan las siguientes condiciones: falla a tres clases de ARV, genotipo de resistencia que demuestre actividad para un IP (Amprenavir/r o Lopinavir/r, Tipranavir/r) así como actividad residual de al menos un ITRAN, y llevar seguimiento en un servicio de tercer nivel con vigilancia estrecha.

La suspensión de tratamiento con objeto de obtener reversión de resistencia no se recomienda, de hecho no es real sino sólo representa la repoblación de cepas no resistentes que se replican mejor.

Puntos a Considerar en Terapia de Rescate

- 1) Qué clase de tratamiento previo ha tenido el usuario, por cuánto tiempo y los factores que hayan influido en el fracaso (como es la falla al apego, que de estar presente indica la necesidad de una evaluación más profunda del caso), si el panorama no es claro hay que hacer pruebas de resistencia en tanto continúa con su terapia.
- 2) Usar ARV nuevos siempre que sea posible, pero vigilar estrechamente sus efectos indeseables.
- 3) Efectuar el cambio de esquema oportunamente si existe falla para suprimir la CV en plasma a niveles indetectables dentro de cuatro a seis meses de iniciar la terapia, o bien una persistente declinación en CD4 en al menos dos mediciones separadas, ya que de no hacerlo así se da al virus la oportunidad de desarrollar más mutaciones y mayor resistencia: a mayor CV más difícil control.
- 4) Utilizar siempre IP reforzados con bajas dosis de Ritonavir como Saquinavir/r o Lopinavir/r.
- 5) Si el usuario no ha usado algún ITRAN, habrá que considerarlo, pero se deben valorar posibles resistencias cruzadas.
- 6) Estimular a las personas con el argumento de que otros ARV vienen en camino y no etiquetarlos como "intratables".

- 7) Si los CD4 lo permiten no se debe dar un nuevo ARV, y se tendrá que esperar por un segundo para obtener un efecto contundente, continuando, con el mismo régimen establecido previamente, que al menos da una reducción parcial en la CV.

2.6 Seguimiento de las Personas con Tratamiento ARV

2.6.1 PRIMERA VISITA DE SEGUIMIENTO DESPUÉS DE HABER INICIADO TARAA (ENTRE 3 Y 4 SEMANAS)

- Evaluación Clínica Completa
- Evaluación del Apego
- Efectos Adversos y Tolerancia
- Tratamientos Concomitantes
- BH

2.6.2 SEGUNDA VISITA DE SEGUIMIENTO DESPUÉS DE HABER INICIADO TARAA (2 MESES)

- Evaluación Clínica
- Evaluación del Apego
- Efectos Adversos y Tolerancia
- Tratamientos Concomitantes
- BH, QS, PFHs, Triglicéridos y Colesterol (HDL, LDL)
- Subpoblación de linfocitos CD4/CD8
- CV del VIH
- Seguimiento de apoyo psicológico de requerirse

2.6.3 TERCERA VISITA DE SEGUIMIENTO DESPUÉS DE HABER INICIADO TARAA (MÁXIMO AL SEXTO MES)

- Igual que la Visita Anterior

2.6.4 VISITAS DE SEGUIMIENTO EN PERSONAS BAJO TARAA (MONITORIZACIÓN) CADA 4 MESES

- Evaluación Clínica
- Evaluación de Apego
- Efectos Adversos y Tolerancia
- Tratamientos Concomitantes
- BH, QS, PFHs, Triglicéridos y Colesterol (HDL, LDL)
- Subpoblación de Linfocitos CD4/CD8
- CV del VIH
- Seguimiento de apoyo psicológico de requerirse

2.6.5 CAMBIO DE TRATAMIENTO

Después del cambio de tratamiento por falla se debe de retomar la evaluación a partir de la visita del segundo mes.

|

2.7 Uso de Pruebas de Resistencia en el Manejo del Tratamiento

2.7.1 INTRODUCCION

La resistencia del VIH a los ARV se define como la replicación viral activa en presencia de niveles terapéuticos de uno o más medicamentos. Como todas las características biológicas, la resistencia a ARV tiene su origen genotípico y su traducción fenotípica. La resistencia genotípica se refiere a las mutaciones en la secuencia del gene blanco de los ARV (transcriptasa reversa, proteasa ó gp41) que se asocian a mayor capacidad de replicación viral, mientras que la resistencia fenotípica es la pérdida de susceptibilidad a un medicamento medida como un incremento en la concentración inhibitoria 50 ó 90% con respecto a una cepa susceptible y que se refiere como el aumento de veces (x) de dicha concentración de referencia.

La resistencia a ARV es originada por la gran replicación viral existente (cerca de 10 billones de viriones producidos por día) en presencia de una enzima transcriptasa reversa defectuosa que comete un error de copia del genoma viral cada vez que hace una nueva copia. Esto origina mutaciones al azar, algunas con características fenotípicas bien determinadas, lo que se traduce en la presencia de variantes virales diferentes llamadas cuasiespecies. Cuál de estas predomina, depende de presiones selectivas de tipo Darwiniano, una de las cuáles es la presencia de medicamentos. Se calcula que cada día se genera al azar al menos una cepa con una mutación asociada a resistencia a ARV.

Antes del inicio de tratamiento las cepas predominantes son las susceptibles, aunque existen algunas con resistencia baja presentes pero con baja capacidad de replicación. Esto explica el porqué se han podido detectar mutaciones asociadas a resistencia incluso antes del uso de cualquier ARV o antes de la existencia o uso clínico de dicho medicamento. Al utilizar un tratamiento que no suprima al 100% la replicación viral, predominarán ahora las cepas resistentes pero de baja capacidad replicativa lo que se traduce en control parcial viral (es decir CV baja pero no indetectable) e incremento de CD4. Si se persiste en esta situación se acumularán más mutaciones y los virus tenderán a replicarse mejor y recuperar una capacidad replicativa previa alta con lo que se origina la falla virológica.

Entre más se mantenga el efecto de presión selectiva y replicación viral residual, es decir, mientras más se perpetúe la falla al tratamiento sin cambiarlo, se acumularán más mutaciones, existirán más posibilidades de resistencia cruzada y menor será la respuesta a otros medicamentos. Este hecho sugiere en presencia de falla virológica, un cambio temprano de ARV, recomendación que debe adaptarse a la situación específica de cada persona en tratamiento ARV.

A las mutaciones seleccionadas específicamente por cada medicamento se les llama mutaciones primarias, las cuales están presentes al momento del rebote de CV, si está relacionado con el medicamento al que esta mutación se asocia. Las mutaciones secundarias son compensatorias a las primarias pero son las responsables de aumentar la capacidad replicativa y la resistencia cruzada.

Es importante mencionar que cada medicamento tiene una diferente barrera genética. Medicamentos como Lamivudina, con una baja barrera genética desarrollan gran resistencia con una sola mutación, mientras que otros como Indinavir con una alta barrera genética desarrollan resistencia significativa con tres o más mutaciones que deben acumularse en la misma partícula viral.

Las mutaciones asociadas a resistencia en la transcriptasa reversa son diversas y en general específicas de cada medicamento, sin embargo, recientemente se han descrito dos fenómenos de gran importancia en relación a resistencia de los ITRAN. El primero, es el de multiresistencia entre ITRAN, la cual está relacionada con la presencia de mutaciones específicas como en la posición 151 y la inserción en la posición 69. Por otro lado, se han descrito las denominadas TAMs, NAMs ó ZAMs, o mutaciones asociadas a análogos timidínicos, a nucleósidos o a zidovudina, respectivamente, (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y y K219Q), cuyo efecto es acumulativo y que causan resistencia cruzada en especial entre d4T y AZT pero también entre otros nucleósidos.

La resistencia a ITRNN, se desarrolla rápidamente en vista de una baja barrera genética pero más importantemente implica el desarrollo de mutaciones comunes a los tres miembros de este grupo (L100I, K103 N/S/T, V108I, Y181C, Y188C y G190A/S), por lo que la resistencia cruzada es un fenómeno frecuente y que evita en la mayor parte de los casos secuenciar medicamentos de esta misma clase.

En el caso de los IP, existen mutaciones primarias particulares para cada uno de ellos, con algunas excepciones como aquellas en las posiciones 82 y 84, pero es relevante destacar que un número importante de mutaciones secundarias son comunes, lo que se ha asociado con resistencia fenotípica cruzada tal y como lo han demostrado diversos trabajos. El patrón de mutaciones específico para resistencia a Lopinavir/r no ha sido determinado, no obstante, se ha sugerido que para que se desarrolle un grado relevante de resistencia es necesaria la acumulación de 8 mutaciones debido a una elevada barrera genética.

Finalmente, es importante mencionar otro fenómeno de descripción reciente que es el de hipersusceptibilidad. En esta situación, la presencia de ciertas mutaciones asociadas a resistencia a un medicamento, se relacionan con una mayor susceptibilidad a otro. Este es el caso de la mutación V82F para Saquinavir, la N88S para Amprenavir, varias mutaciones de nucleósidos que aumentan la susceptibilidad a no nucleósidos y quizá la más mencionada que es la mutación M184V asociada a resistencia a 3TC y que mantiene la susceptibilidad a AZT o incluso la aumenta. Esta mutación (M184V) se ha hecho responsable del mantenimiento de la respuesta antiviral en esquemas dobles de AZT y 3TC y de que después de un lapso de este esquema doble (12 semanas) al añadir ya sea Indinavir (AVANTI 2), Nelfinavir (AVANTI 3) o Abacavir (CNA3003 y 3009) la respuesta es igual como si se hubiera iniciado con el triple esquema. Sin embargo es importante colocar este efecto en su lugar adecuado, ya que se ha mencionado como estrategia el de siempre mantener el 3TC en todos los esquemas que recibe una persona a través de su vida, lo cual es inadecuado.

2.7.2 ENSAYOS DE RESISTENCIA A ARV

En vista de la importancia de la resistencia a ARV tanto como fenómeno cardinal de la falla virológica a TARAA, como por su relevancia en la selección de tratamientos subsecuentes o de rescate, la existencia de resistencia cruzada, así como la cada vez más frecuente transmisión de cepas resistentes, se han implementado los ensayos que detectan resistencia cuyo uso se ha diseminado rápidamente. Es importante establecer sus bondades y sus deficiencias, en especial considerando que desde el año 2000 estos ensayos son recomendados por las guías norteamericanas y europeas para su uso clínico.

En el momento actual podemos decir que estos ensayos tienen una forma de reporte complicada, un costo elevado y otras limitantes enumeradas a continuación.

1. Ofrecen información sólo de variantes virales predominantes. En vista de la gran cantidad de variantes circulantes, el análisis fenotípico y genotípico sólo ofrece información de variantes predominantes, es decir, entre 25 y 70% de todas las existentes. Este hecho significa que no detectan mutantes minoritarias o escondidas (en santuarios) seleccionadas pobremente por el tratamiento actual o aquellas que fueron seleccionadas por un tratamiento previo. De esta manera los resultados expresados deben ser analizados de la siguiente manera:
 - a) Si se reporta resistencia, este hallazgo es un buen predictor de falla si se usa este medicamento, por lo que debe tomarse en cuenta que la resistencia *in vitro* puede diferir de la presente *in vivo* y que este resultado no define el efecto de incrementar las concentraciones de ARV como cuando se adiciona Ritonavir.
 - b) Si se reporta susceptibilidad, este hallazgo no garantiza que el medicamento vaya a funcionar en vista de variantes minoritarias y en especial cuando este medicamento o alguno de los no nucleósidos ha sido usado (no en el esquema actual).
2. Los ensayos actuales tienen una baja sensibilidad ya que sólo son útiles cuando la CV es $> 2,000$ copias/ml, lo cual limita la detección temprana de resistencia.
3. El ensayo de resistencia debe realizarse cuando el tratamiento ARV está siendo administrado, ya que si se ha suspendido, las variantes susceptibles tienden paulatinamente a ocupar la población mayoritaria, ya que por definición son más aptas para replicarse que cualquiera de las resistentes, haciendo más difícil la detección de mutantes y por lo tanto limitando su valor predictivo. Este hecho ejemplifica la incapacidad relativa de estos ensayos para determinar resistencia a ARV de esquemas previos dada la desaparición de la presión selectiva específica a dichos ARV.
4. El reporte automatizado de varios de estos ensayos incluye una interpretación que no necesariamente está actualizada y que claramente no refleja el historial del paciente al que se le realizó la prueba, por lo que su valor es relativo y debe ser interpretado en forma integral con la historia clínica y por personal capacitado.
5. La interpretación de estos ensayos debe ser realizada por un experto. La interpretación de los resultados de acuerdo a diversos medios electrónicos puede ser peligrosa para la adecuada evaluación de los resultados por lo que no se recomienda usarla.

2.7.3 USO DE LOS ENSAYOS DE RESISTENCIA A ARV

En forma específica y consensuada se establecen las siguientes recomendaciones para el uso de los ensayos de resistencia.

1) Inicio de Tratamiento

a) Infección Primaria

En forma global, se ha encontrado que 10% de las nuevas infecciones se relacionan a transmisión de cepas resistentes, encontrándose que es más frecuente en forma reciente, la transmisión de cepas con alta resistencia o con resistencia múltiple, por lo que un ensayo de resistencia durante la infección primaria puede ayudar a decidir cual esquema de tratamiento debe iniciarse aún cuando no se inicie hasta años después.

b) Embarazo.

c) Profilaxis Post-Exposición

En ambos casos un ensayo de resistencia en la madre y en la posible fuente de infección son de utilidad para optimizar el tratamiento en la madre, el neonato y el individuo expuesto. El ensayo en el recién nacido equivale al de infección primaria, y es de especial interés considerando que no todas las variantes virales (incluyendo las resistentes) son transmitidas uniformemente de madre a hijo.

d) No se justifica el ensayo de resistencia en pacientes con infección crónica en vista de un bajo costo-beneficio.

2) Cambio de Tratamiento Durante Falla

a) Determinar esquema ante falla virológica a un segundo, tercer o cuarto esquema en falla.

Esta es quizá la indicación más clara de los ensayos de resistencia y debe mencionarse expresamente su toma durante el tratamiento en falla y no después de suspenderlo. Probablemente el ensayo genotípico sea de mayor utilidad en una falla a primer esquema ARV y uno fenotípico ante falla múltiple.

No se recomienda el uso de pruebas de resistencia en falla a primer esquema porque existen opciones para el cambio de todo el esquema y porque si se realiza en falla temprana no existe una clara conducta a seguir de acuerdo con los posibles resultados.

2.8 Complicaciones del Tratamiento

La introducción del TARAA ha sido fundamental para mejorar el pronóstico las personas que viven con el VIH/SIDA, sin embargo, su uso se ha asociado a complicaciones importantes a

corto y largo plazo que deben ser consideradas desde el momento del inicio. Existen complicaciones que ponen en riesgo la vida (toxicidad hepática, acidosis láctica, pancreatitis), otras que tienen efectos a largo plazo, especialmente en el riesgo de enfermedad cardiovascular (hiperlipidemia, resistencia a la insulina,) y a nivel óseo, y un tercer grupo que afectan la calidad de vida del usuario (intolerancia gastrointestinal, neuropatía periférica, alteraciones en distribución de grasa).

COMPLICACIONES AGUDAS QUE PONEN EN PELIGRO LA VIDA

Toxicidad Hepática

Se ha reportado necrosis hepática aguda con el uso de nevirapina. En análisis posterior a la comercialización del fármaco se encontró un riesgo 12 veces mayor de necrosis hepática en mujeres que inician nevirapina con cuentas de CD4 > de 250 y en hombres con > 400 células CD4. El síndrome ocurre en las primeras semanas de tratamiento y puede o no asociarse a rash.

Pancreatitis

La pancreatitis aguda puede ser una complicación grave asociada al uso de nucleósidos, especialmente ddC, ddI y Estavudina. Puede asociarse a acidosis láctica.

Reacciones de Hipersensibilidad

La reacción de hipersensibilidad aguda asociada a Abacavir se presenta en un 8% de las personas, usualmente en las primeras seis semanas de tratamiento con fiebre, rash y otros síntomas sistémicos. En los usuarios que han presentado un evento de hipersensibilidad a Abacavir, la reexposición al fármaco se asocia a una reacción severa potencialmente fatal que se desarrolla a las pocas horas de exposición.

Se ha reportado Síndrome de Steven Johnson con la exposición a Nevirapina, Efavirenz, y menos frecuentemente con Amprenavir.

Mielosupresión

Zidovudina puede asociarse a supresión medular que se manifiesta en las primeras semanas de uso del fármaco. Puede presentarse como anemia severa o leucopenia grave. Existe mayor riesgo en personas con enfermedad avanzada que inician Zidovudina y en quienes reciben tratamientos concomitantes con fármacos inmunosupresores. El manejo de ésta complicación es con la sustitución del AZT por d4T, ABC o TDF. En caso de usar d4T éste puede administrarse temporalmente (6-12 meses) para evitar lipodistrofia y posteriormente reevaluar el uso de AZT.

Nefrotoxicidad

Indinavir y Tenofovir se han asociado a elevación de creatinina sérica que se presenta en los primeros meses de tratamiento y es reversible al suspender el agente. En personas que toman estos ARV debe vigilarse la función renal y evitar el uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos.

COMPLICACIONES CON CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO

Dislipidemias

Los IP, excepto Atazanavir, se han asociado a elevación de triglicéridos y colesterol LDL con un incremento en el riesgo cardiovascular. Más recientemente se ha mostrado la asociación entre el uso de Estavudina con hipertrigliceridemia y en menor grado con hipercolesterolemia. Es importante en el manejo de la dislipidemia reconocer y modificar otros factores de riesgo cardiovascular presentes como el tabaquismo y la hipertensión arterial.

El mejor manejo de esta complicación es la sustitución por agentes sin efectos sobre lípidos (no nucleósidos o Atazanavir). En caso de utilizar agentes farmacológicos con acción de reducir el colesterol, las estatinas que pueden usarse porque no tienen interacciones farmacológicas significativas con los IP son Pravastatina y Atorvastatina. La hipertrigliceridemia > 500 mg/dl requiere manejo farmacológico con fibratos (fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil). Debe evitarse la combinación de gemfibrozil con estatinas por el mayor riesgo de toxicidad muscular y renal.

Resistencia a la Insulina/Diabetes Mellitus

La resistencia a la insulina se presenta en más del 30% de las personas que son tratadas con IP, mientras que el desarrollo de diabetes mellitus se ha observado en 1 a 11% de las personas con este tratamiento y en general con factores genéticos predisponentes.

Esta complicación se presenta después de algunos meses de tratamiento. Si existe la opción de hacer una sustitución del IP por un no nucleósido, esta es la mejor estrategia de manejo, si esta opción no es válida, se pueden usar hipoglucemiantes orales, metformina o insulina.

Osteopenia y Osteoporosis

Estos efectos son comunes en hombres y mujeres y no tienen una relación con este grupo de medicamentos o lipodistrofia concomitante. No existe un tratamiento específico.

Osteonecrosis

Aunque aún controversial, el uso de IP, se ha asociado a mayor riesgo de necrosis avascular, la que se presenta en articulaciones coxofemorales y requiere manejo quirúrgico con reemplazo de la articulación. La edad, el uso de esteroides, alcohol y la diabetes son factores asociados a mayor riesgo.

EFFECTOS ADVERSOS QUE COMPROMETEN LA CALIDAD DE VIDA A CORTO PLAZO

Efectos en Sistema Nervioso Central

El Efavirenz se asocia a una serie de manifestaciones neurológicas que aparecen en las primeras semanas de tratamiento. Se caracterizan por insomnio, somnolencia, dificultad para concentrarse, sueños anormales y depresión. Parece haber un proceso de adaptación con el paso del tiempo pues los síntomas gradualmente desaparecen después de dos a cuatro semanas. Si esto no ocurre, debe considerarse la suspensión o sustitución si el efecto tiene un impacto significativo en la calidad de vida de las personas que viven con el VIH/SIDA.

EFFECTOS ADVERSOS QUE COMPROMETEN LA CALIDAD DE VIDA A LARGO PLAZO

Distribución Anormal de la Grasa Corporal

Varios síndromes de distribución anormal de grasa se han asociado al uso prolongado de ARV. La lipoatrofia periférica y la acumulación anormal de grasa visceral son los más frecuentes. Son manifestaciones de instalación lenta y a largo plazo, evaluándose en forma subjetiva o con mediciones de relaciones de dimensiones corporales, así como estudios que valoran la grasa visceral como TAC y DEXA.

La lipoatrofia se presenta como pérdida de grasa facial (carrillos y mejillas) y de las extremidades con prominentes trayectos venosos. La lipoatrofia se asocia al uso prolongado de análogos timidínicos (D4T y Zidovudina). La mejor estrategia de manejo y prevención es la sustitución del nucleósido responsable, por alguno con poco efecto en lipoatrofia como son el Abacavir y el Tenofovir.

La lipohipertrofia se asocia a la acumulación de grasa visceral en abdomen con el uso prolongado de IP. La asociación con la giba dorsal es más controversial pues algunos estudios no han mostrado una asociación entre la exposición a ARV y la giba dorsal.

Mixta, que implica una combinación de ambos efectos y se presenta asociada a efectos metabólicos (DM e hiperlipidemia) siendo en general un efecto combinado de nucleósidos e IP.

Intolerancia Gastrointestinal

La diarrea es una manifestación observada con el uso de Nelfinavir y menos frecuentemente con el uso de Lopinavir/Ritonavir. Usualmente es manejable fácilmente con agentes antimotilidad y es raro que se tenga que suspender el ARV por esta razón. Náuseas y vómito son síntomas comunes con prácticamente todos los ARV, pero especialmente con Zidovudina e IP. Aunque es un síntoma benigno su presencia se asocia a mal apego a largo plazo por lo que es crucial evaluar su presencia y manejarlo con antieméticos y de ser posible sustituir por otro ARV. El uso de antiácidos debe hacerse con precaución ya que disminuye la absorción de IP especialmente Atazanavir.

Neuropatía Periférica

Es una complicación del uso prolongado de algunos nucleósidos como ddC, ddI y Estavudina. Puede ser un factor importante que limite el apego adecuado al tratamiento y en ocasiones incapacitante. Se presenta como hipoestesia en pies y menos frecuente en manos, seguido de dolor ardoroso. El manejo óptimo es con sustitución del agente responsable y en caso necesario el uso de gabapentina, antidepresivos tricíclicos y narcóticos.

2.9 Apego al Tratamiento

Se define como apego al tratamiento: "El acto de tomar medicamentos tal como están prescritos", y en los últimos años se ha identificado como el factor más importante para lograr la óptima eficacia de los ARV en personas que viven con el VIH/SIDA.

El término adherencia implica un plan de tratamiento de colaboración, voluntario y activo, que incorpora las creencias y actitudes del usuario, según Kristeller y cols.

Para lograr un mejor apego al tratamiento ARV es necesario comprender y resolver los diferentes contextos de vulnerabilidad que impiden, tanto a servidores de salud como a usuarios, enfrentar el problema. La responsabilidad de un buen apego es compartida entre el profesional de la salud, el usuario y el Sistema Nacional de Salud.

Algunos de los problemas que deben denominarse como “vulnerabilidades de adherencia al tratamiento ARV” y que afectan al apego incluyen:

- Falta de información del médico
- Falta de información del usuario
- Baja autoestima
- Falta o insuficiente apoyo psicológico
- Desabasto de medicamentos
- Desconfianza hacia el equipo de salud
- Factores culturales

Se ha reconocido que el éxito y la durabilidad del tratamiento ARV tiene una relación estrecha con un elevado nivel de apego. El no tener un buen apego puede tener como resultado un incremento en la replicación viral, que permite la emergencia de cepas resistentes. Asimismo, un buen apego se ha reflejado en la calidad de vida y aumento en la sobrevida.

Los factores asociados a la falta de apego se dividen en aquellos atribuibles al usuario, al médico, al esquema de tratamiento y al Sistema Nacional de Salud. Los más comunes son:

- No disponibilidad y desabasto de los medicamentos
- Olvido del horario y de la ingesta del medicamento
- Dificultad en la ingesta (número y tamaño de las pastillas)
- Desconocimiento de la enfermedad
- Horario de ingesta que interfiere con el sueño, reuniones, comidas, trabajo, etcétera
- Viajes y desplazamientos
- Consumo de alcohol y drogas
- Estadío clínico
- Creencias sobre la enfermedad y el tratamiento
- Estado emocional
- Incapacidad de mantener la privacidad al momento de la ingesta
- Falta de responsabilidad en la salud
- Deficiente relación médico-usuario
- Deficiencia en los servicios de salud

Con la finalidad de mejorar el apego, la relación médico-usuario es fundamental, la entrevista directa está considerada como el mejor sistema de interacción mediante el cual es posible evaluar una serie de aspectos en relación con la motivación de la persona, al tiempo que establece la posibilidad de una adecuada relación interpersonal que posibilita el intercambio de información confidencial a la que no se tiene acceso a través de otros métodos. En consecuencia, es mediante la entrevista como se podrá conocer de los fracasos de la persona para apegarse a tratamientos previos de cualquier índole, siendo este uno de los mejores predictores de la posibilidad futura de no apego.

En cada entrevista se deben reforzar las estrategias encaminadas a un mejor apego, como una adecuada consejería, talleres informativos y vivenciales de las personas candidatas a tratamiento ARV y de aquellos que se encuentran bajo seguimiento clínico, además de ampliar la información sobre los ARV, la enfermedad, aclarar dudas, desmitificar ideas y creencias que interfieren con el apego.

Es fundamental tomarse el tiempo necesario para prescribir el régimen adecuado, considerando el estilo de vida de la persona, no precipitando el inicio del tratamiento ARV, que corresponde a situaciones muy concretas como son el embarazo y el parto.

Las estrategias recomendadas para lograr un mejor apego al tratamiento se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15
Estrategias para Mejorar el Apego

ENFOQUE	ESTRATEGIA
---------	------------

ENFOCADA AL USUARIO	<ul style="list-style-type: none"> • Negociar un plan terapéutico que el usuario entienda y acepte • Darse tiempo para explicar el objetivo del tratamiento y la necesidad del apego • Acompañamiento de pares • Buscar apoyo familiar y social • Utilizar estrategias reforzadoras y elementos con fines recordatorios (avisos directos e indirectos) • Acoplar el régimen terapéutico a sus hábitos de vida • Participar en grupos de apoyo
ENFOCADA A MEDICAMENTOS	<ul style="list-style-type: none"> • Informar al usuario anticipadamente de efectos secundarios • Asegurar el abasto • Disminuir las restricciones alimentarias • Evitar interacciones medicamentosas • Establecer posologías fáciles • Algunas alternativas para medir el apego indirectamente son: <ul style="list-style-type: none"> ➤ CD4 y CV ➤ Estadío Clínico ➤ Conteo de Pastillas
ENFOCADA A LOS SERVICIOS Y PERSONAL DE SALUD	<ul style="list-style-type: none"> • Acceso a los servicios de salud • Acceso a medicamentos • Capacitar al equipo de salud sobre terapia ARV y apego • Incluir intervenciones de adherencia terapéutica en el manejo • Brindar confianza, la que sirve como fuente de información, apoyo y vigilancia • Mejorar la relación médico -usuario • Explorar al usuario

2.10 Exposición Ocupacional al VIH en Trabajadores de la Salud, Prevención y Profilaxis Post-Exposición

Se define como trabajador de la salud (TS) a médicos, enfermeras, químicos, empleados, estudiantes o voluntarios, quienes dentro de sus actividades de atención de la salud tienen contacto con sangre u otros fluidos biológicos potencialmente infectados con el VIH.

En los TS el principal riesgo para la adquisición de la infección por el VIH es la exposición percutánea con sangre o con productos que contengan sangre de personas que viven con el virus.

Las modalidades de transmisión del VIH a través de la sangre comprenden: inoculación percutánea (punciones), contaminación de heridas abiertas o piel con pérdida de continuidad y exposición de mucosas.

La causa más común de exposición percutánea con sangre contaminada con el VIH en los TS son los accidentes con agujas u objetos punzocortantes contaminados con sangre. Otros tipos de exposición pueden ser responsables de infecciones de tipo ocupacional, aunque el riesgo para la transmisión del VIH por estas rutas es significativamente menor al de la vía percutánea.

RIESGO DE INFECCIÓN OCUPACIONAL POST-EXPOSICIÓN EN LOS TS

En los Estados Unidos, el riesgo de transmisión ocupacional al VIH se ha estimado en 0.27% para los TS. Entre los cirujanos, el riesgo se incrementa a 0.7% si es que no son tomadas en cuenta las medidas de protección específicas.

En México, García-García reportó que en 12 mil 151 casos notificados de SIDA hasta 1993, 2.9% ocurrieron en TS; sin embargo, en sólo dos casos se demostró la transmisión derivada de actividades laborales. La vigilancia de la seroprevalencia al VIH mostró una tasa de infección menor al 0.1% para este tipo de población. Aunque en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) durante 1998 y 1999 no reportó casos de infección por el VIH derivados de un riesgo de trabajo. Esto último podría traducirse en una posible deficiencia en la notificación de la exposición por parte de los trabajadores.

Las exposiciones percutáneas o debidas a cortaduras causan la mayoría de las infecciones en los TS. El riesgo promedio de infección posterior a estas exposiciones con sangre infectada con el VIH es de 0.3%, es decir, uno en 300 trabajadores.

El riesgo después de una exposición a membranas mucosas se estima en promedio en 0.1%, mientras que el riesgo posterior al contacto de sangre infectada sobre piel intacta es menor al 0.1%; hasta el momento no se han reportado casos debidos a una exposición en piel intacta con una pequeña cantidad de sangre. El riesgo es mayor si la piel esta dañada o si el contacto involucra una área de la piel de tamaño considerable o si la exposición es prolongada.

Aunque se ha informado de infección en TS después del contacto de piel intacta con sangre contaminada, el riesgo de transmisión del VIH, que este tipo de contacto representa, no ha sido determinado. Se estudiaron 929 TS que atendían personas que viven con el VIH/SIDA y que no habían tenido contacto accidental con sangre o productos que contuvieran sangre, en ninguno de estas personas se documentó seroconversión. Por tanto, se ha establecido que la atención de personas que viven con el VIH/SIDA no establece un riesgo para infectarse.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA TRANSMISIÓN OCUPACIONAL AL VIH

Aunque se han realizado múltiples especulaciones acerca de cuáles son los factores que se asocian con un incremento en el riesgo ocupacional de infección por el VIH, ningún estudio ha

mostrado que un sólo factor (con la posible excepción de la lesión percutánea como ruta de exposición) ocasione un incremento en el riesgo de infección. Varios factores se han propuesto como asociados con la posibilidad de infección ocupacional entre los TS, que pueden dividirse en:

Factores Asociados al Contacto

Ruta de exposición, profundidad de la herida, tipo y cantidad de fluido biológico con que se tuvo contacto, tiempo de exposición, concentración de virus en el fluido biológico y presencia de células CD4 en el sitio de la exposición.

Factores Relacionados al Usuario

Estadio de la infección, cantidad de CV, nivel de CD4 y tipo de tratamiento ARV que recibe.

Factores Relacionados con el TS

Pérdida de integridad de la piel, ausencia de primeros auxilios en el sitio de la exposición, presencia de infecciones virales concomitantes, estado inmunológico y uso de profilaxis post-exposición.

En hospitales, los servicios quirúrgicos, de urgencias, hemodiálisis y laboratorios, son áreas en las que se ha identificado mayor índice de exposición a sangre. De los servicios quirúrgicos, traumatología, cirugía plástica, ginecoobstetricia y cirugía general son los más expuestos a este riesgo, que se incrementa a medida que el tiempo quirúrgico se prolonga por más de tres horas; sangrado durante la cirugía mayor a los 300 ml, así como cirugías vasculares y ginecológicas intraabdominales.

INFECCION OCUPACIONAL EN LOS TS

Entre los TS con seroconversión reportada a los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), el 81% experimentó un síndrome compatible con infección primaria del VIH con una mediana de 25 días posteriores a la exposición. En 1997, Busch reportó un análisis de 51 casos en TS, en el que encontró una mediana de 46 días en el intervalo entre la exposición y la seroconversión. Entre los TS que se infectaron, 95% expresó seroconversión dentro de los seis meses posteriores a la exposición. Este dato sugiere que el tiempo que transcurre entre el contacto con el virus y el desarrollo de anticuerpos por infección es similar entre los TS infectados por exposición ocupacional y la población que ha adquirido el virus a través de modos de transmisión no relacionadas con el trabajo.

PROFILAXIS DE EXPOSICIÓN

Desde 1987 en los CDC se elaboró una guía de recomendaciones para reducir el riesgo de adquirir la infección por el VIH por accidentes ocupacionales, las cuales son válidas para reducir el riesgo de infección de otras enfermedades relacionadas a transmisión nosocomial u ocupacional, denominadas "precauciones universales", cuya premisa general consiste en que todas las personas pueden estar infectadas por microorganismos que se transmiten por sangre.

Precauciones Universales o Precauciones Estandar

A pesar de los problemas para la implementación de las medidas señaladas en las recomendaciones de las precauciones universales es un hecho la necesidad de disminuir la frecuencia de exposiciones ocupacionales y así reducir el riesgo de los TS de adquirir infecciones debidas a su actividad laboral. Se debe contar con programas educativos para los TS, que incluyan información de los riesgos que su actividad laboral implica y la necesidad de aplicar dichas precauciones.

Entre las medidas incluidas en las precauciones universales se encuentran:

- 1) Lavar siempre las manos, antes y después de tener contacto con cualquier usuario.
- 2) Usar guantes siempre que exista la posibilidad de contacto con líquidos de alto riesgo.
- 3) Usar bata, delantales o ropa impermeable, cuando exista la posibilidad de contaminar la ropa con líquidos de alto riesgo.
- 4) Usar máscara o lentes, siempre que exista la posibilidad de salpicaduras.
- 5) Desechar las agujas y otros instrumentos cortantes en recipientes rígidos, no perforables, de acuerdo a la NOM ECOL SSA-2001.
- 6) NUNCA recolocar el capuchón de la aguja con ambas manos.
- 7) Después de limpiar minuciosamente el instrumental debe ser esterilizado o, en su defecto, desinfectado. La desinfección química no debe aplicarse a las agujas y jeringas. En el caso de otros instrumentos punzocortantes la desinfección química se utilizará como último recurso, siempre a condición de que pueda garantizarse la concentración y la actividad del producto químico, y que se limpie minuciosamente el instrumental antes de sumergirlo en el desinfectante químico.
- 8) Limpiar las superficies potencialmente contaminadas con hipoclorito de sodio al 0.5%, con alcohol al 70% o con agua oxigenada.
- 9) Colocar y transportar la ropa contaminada en bolsas impermeables para prevenir el derrame de líquidos.

Diversos estudios han mostrado la ventaja del uso de doble guante para reducir la posibilidad de punción percutánea. En un estudio donde se vigilaron 960 procedimientos quirúrgicos, el índice de perforación de guantes fue del 17.5%; cuando se utilizó doble guante el índice de perforación para el guante externo fue del 17.4%, pero, para el interno se redujo al 5.5%.

A pesar de estas medidas, bien definidas, existen factores que se encuentran asociados al no cumplimiento de las mismas. Hersey, en un estudio de 3 mil 94 TS en hospitales de los Estados Unidos, encontró que las políticas incorporadas en las guías de los CDC tenían un porcentaje de no cumplimiento hasta de 50%.

Se han encontrado factores psicológicos (actitudes del TS hacia la persona que vive con el VIH/SIDA), y organizacionales (clima de seguridad, adiestramiento del personal, etcétera) asociados al no cumplimiento de estas recomendaciones. Por lo anterior, es necesario desarrollar estrategias de intervención diseñadas para disminuir estos factores a través del entrenamiento y capacitación al TS, así como el mejoramiento de las medidas de bioseguridad en los ambientes de trabajo.

RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN

Tratamiento en el Sitio de la Exposición

La piel o las heridas que hayan tenido contacto con productos de riesgo para la infección deben ser lavadas inmediatamente con agua y jabón, en el caso de contacto de mucosas el lavado será sólo con agua. No existen evidencias que muestren que el uso de agentes antisépticos utilizados en cirugía reduzca el riesgo de infección por el VIH.

Evaluación del Riesgo de Infección

Después de la exposición se debe establecer el riesgo de infección y valorar la implementación de profilaxis post-exposición (PPE). La evaluación del riesgo de infección se llevará a cabo tomando en cuenta:

- a) Tipo de producto biológico con que se tuvo exposición
- b) Vía de contacto
- c) Intensidad de la exposición, en cantidad y tiempo

Toma de Exámenes del Estado Serológico del Usuario y del TS

Los TS involucrados en una exposición ocupacional deben ser evaluados en su condición serológica respecto a la infección por el VIH, para corroborar que eran seronegativos antes de la exposición (ver Diagrama 2).

La exposición con sangre o con fluidos potencialmente de riesgo (semen, secreciones vaginales, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico), a través de lesión percutánea o mediante contacto con mucosas, es una situación de alto riesgo de infección y de necesidad potencial para PPE (ver Diagrama 1).

Cuando se desconoce el estado inmunológico del usuario con quién se tuvo exposición, se debe realizar determinación de anticuerpos contra el VIH. En el caso que se trate de personas que viven con el VIH, debe establecerse el estadio de la infección mediante la determinación de CD4 y cuantificación de la CV.

Identificar si el usuario está recibiendo tratamiento ARV; si lo recibe, comunicarlo. Si no se tiene esta información de manera inmediata, debe iniciarse la PPE y cuando se cuente con la información pertinente, reevaluar la continuidad de la PPE.

Registro de la Exposición

Todos los casos de exposición ocupacional deben registrarse ante el servicio de medicina preventiva de su unidad médica, de acuerdo a la "Guía de Prevención y Tratamiento para la Exposición Ocupacional al VIH".

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN

Debido a que la mayoría de las exposiciones ocupacionales no siempre terminan en transmisión del VIH, se debe tener cuidado con la toxicidad potencial de los ARV cuando se

indica PPE. Las recomendaciones de los CDC de 1998 están basadas en el riesgo de infección después de diferentes tipos de exposición, y se debe tener en cuenta que los datos disponibles son limitados con respecto a la eficacia y toxicidad de la PPE, por lo que las recomendaciones deben ser aplicadas por personas que tengan experiencia en el manejo de terapia ARV y transmisión del VIH.

La quimioprofilaxis debe ser usada en los TS que sufrieron una exposición ocupacional al VIH, y para el tipo de exposiciones donde la PPE se recomienda.

INFORMACIÓN PARA LOS TS

- A) Es limitado el conocimiento sobre la eficacia y toxicidad de las drogas usadas en la PPE.
- B) Que sólo se ha demostrado que el AZT previene la transmisión del VIH en humanos.
- C) Que no hay datos que demuestren que agregar otro ARV a la profilaxis con AZT ofrezca un beneficio adicional, sin embargo, los expertos recomiendan regímenes combinados, debido a que se incrementa su potencia con relación a la resistencia del virus.
- D) Los datos respecto a la toxicidad del AZT en personas sin infección o en embarazadas son limitados y no se conocen para el resto de los ARV.
- E) Que el tratamiento con una o todas las drogas para PPE puede ser rechazado por el TS.
- F) Para los TS que tuvieron exposición ocupacional y que la PPE no está recomendada, se les debe informar que los efectos secundarios y la toxicidad de la PPE son de mayor riesgo que el riesgo de transmisión del VIH por el tipo de exposición que sufrieron.

RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DE ARV COMO PROPILAXIS POST-EXPOSICION (ver Tabla 16)

La selección del régimen indicado para la PPE se basa en la evaluación del riesgo de transmisión de la infección del VIH después de la exposición. En caso de recomendarse el uso de PPE, en la mayoría de casos sólo se requerirá de un régimen de dos drogas, usualmente Zidovudina más Lamivudina, esquema que se ha denominado básico. La adición de una tercera droga, como un IP, debe considerarse sólo en los casos en que el riesgo de transmisión del VIH es mayor al habitual, este esquema se ha denominado expandido.

El uso de ITRAN tiene patogenéticamente una ventaja sobre los IP al actuar antes de la integración del virus. Una opción que no ha sido recomendada por otras guías es usar Efavirenz en lugar del IP. Esta opción es muy útil dada la facilidad de administración, pero debe ser evaluada en el contexto de un aumento de la transmisión de cepas resistentes a ITRNN. En vista de la toxicidad hepática demostrada por Nevirapina, no se recomienda en PPE.

En ambos casos la duración del esquema de PPE es de cuatro semanas, con seguimiento de cuando menos seis meses, período durante el cual se realizarán evaluaciones clínicas y la determinación de anticuerpos contra el VIH; una basal inmediatamente después de la exposición y posteriormente, a las seis, 12 y 24 semanas. Así como evaluación de la toxicidad potencial de los ARV, dos semanas después de iniciada la PPE, que consistirá en examen físico, biometría hemática completa, química sanguínea y pruebas de función hepática. Por

otro lado, principalmente durante las primeras seis a 12 semanas deben seguir las siguientes recomendaciones: abstinencia sexual o uso del condón, evitar donar sangre, plasma o semen, para evitar la potencial infección secundaria que ellos pudieran ocasionar.

Un estudio efectuado entre 1998 y 1999 en siete hospitales de los Estados Unidos, informó que en 16 (39%) de 41 personas que sufrieron una exposición ocupacional, el virus al que fueron expuestas presentaba mutaciones genéticas primarias relacionadas con la resistencia a los ARV y en cuatro (10%) las mutaciones se asociaban con resistencia a IP.

Se ha descrito que cerca de 50% de los TS sometidos a un esquema de PPE experimentan alguna manifestación relacionada a efecto adverso de los ARV, como náuseas, vómito, anorexia y cefalea; cerca de 33% de los TS en tratamiento con PPE suspende la medicación debido a los efectos adversos, siendo más frecuente en aquellos que reciben un esquema con tres ARV. Eventos severos informados en TS con PPE incluyen: nefrolitiasis, hepatitis, pancitopenia, insuficiencia hepática aguda, síndrome de *Stevens-Johnson* y rabdomiolisis.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Profilaxis Post-Exposición al VIH Durante el Embarazo o Sospecha

El embarazo no debe excluir el uso de PPE y debe ser ofrecido con una completa información acerca de la toxicidad a ARV; no se cuenta con reportes acerca del tiempo de profilaxis, sin embargo, se cree que debe ser por cuatro semanas. Una consideración al respecto del esquema de tratamiento con relación al uso de IP es la recomendación del uso de Nelfinavir durante la gestación.

Resistencia Viral a ARV

Desde 1995, se han reportado casos de resistencia a ARV, por ello en la actualidad es una condición, que al elegir PPE, se debe considerar si existe sospecha o es conocida la resistencia viral, por lo que se debe elegir un esquema ARV considerando la exposición previa a ARV, incluso debe ser adicionada al régimen una tercera o cuarta droga. Se debe sospechar de resistencia en aquellos usuarios que presentan progresión clínica de la enfermedad o incremento de la CV ó disminución de la cuenta de CD4. En estos casos cabe la modificación del esquema de tratamiento para PPE.

Las tendencias mundiales de transmisión de cepas resistentes (resistencia primaria) han demostrado un aumento de resistencia a ITRNN, lo cual puede ser una contraindicación relativa para su uso en PPE.

La opción para PPE propuesta por los CDC consta de dos ITRAN (Zidovudina y Lamivudina) en combinación con un IP, generalmente Indinavir o Nelfinavir, y puede ser simplificado con el uso de Ritonavir en combinación con Indinavir o con la combinación fija de Ritonavir/Lopinavir, que es la propuesta cuando se sospecha la existencia de resistencia a los IP en la fuente de posible contagio. En caso de sospecha de resistencia a ITRNN se recomienda el uso de Tenofovir asociado a otro, de acuerdo a la historia de tratamiento de la fuente de infección.

Diagrama 1

Determinación de la Necesidad de Profilaxis Post-Exposición (PPE)

CÁLCULO DEL GRADO DE EXPOSICIÓN (GE)

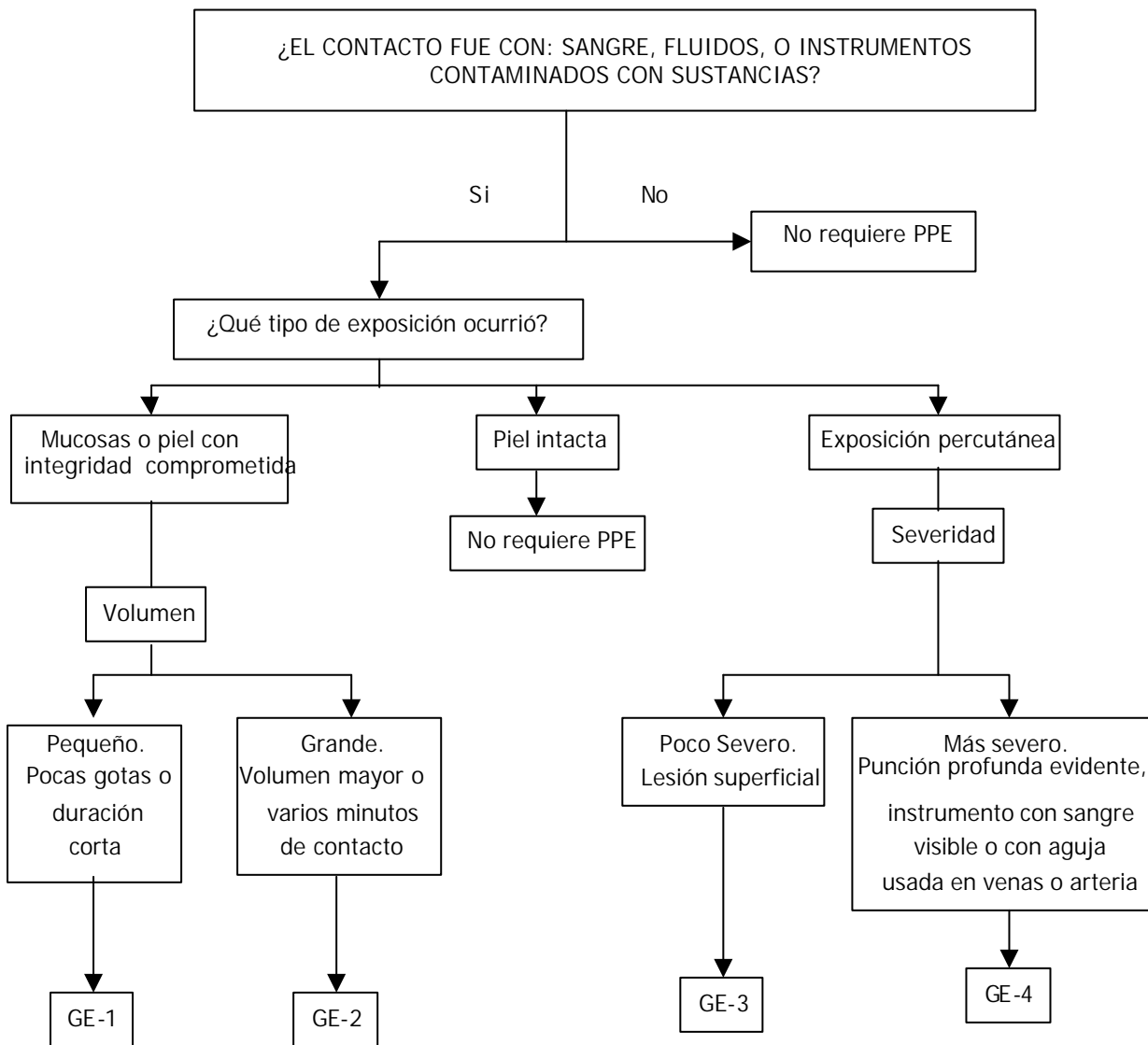


Diagrama 2

Determinación De La Necesidad De Profilaxis Post-Exposición (PPE)

DETERMINACIÓN DEL ESTADO SEROLÓGICO DEL
USUARIO EN RELACIÓN CON EL VIH (ES-VIH)

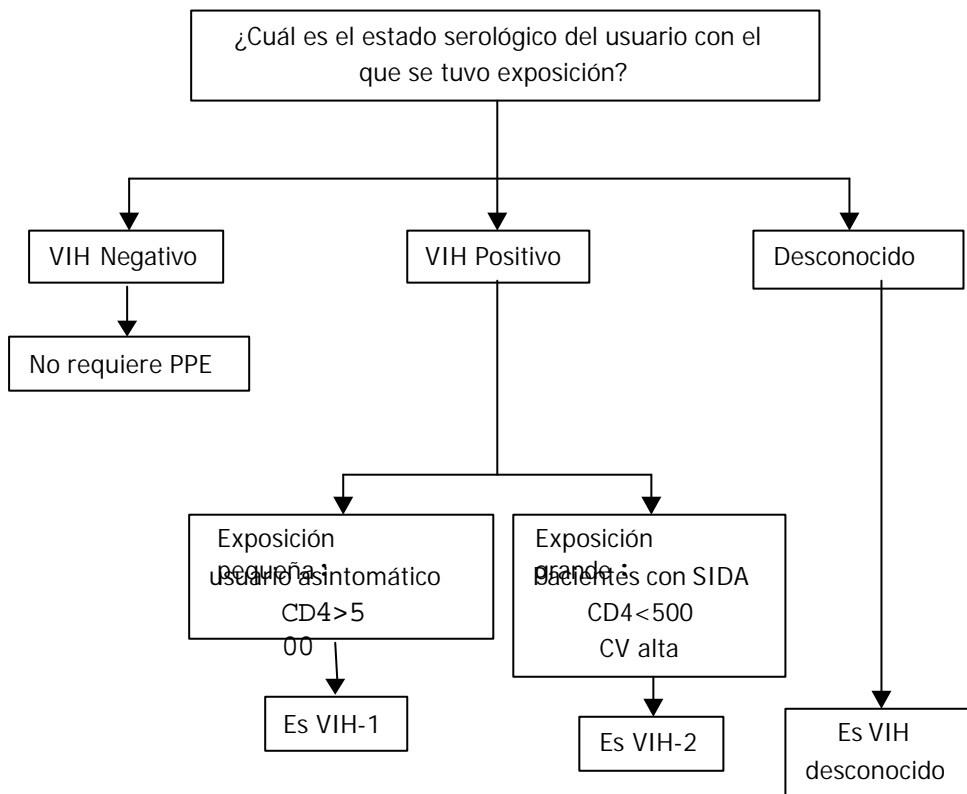


Tabla 16
Recomendaciones de Profilaxis Postexposición (PPE)

GE	ESTADIO VIH	RECOMENDACIÓN PPE
1	1	La PPE puede no estar recomendada. El tipo de exposición no posee un riesgo conocido para infección por el VIH. Si el riesgo de toxicidad de la PPE sobrepasa los beneficios, la indicación de PPE debe valorarse caso por caso
1	2	Considerar esquema básico* de PPE. El riesgo de la exposición tiene un riesgo leve para infección por el VIH. Una CV alta en el usuario justifica la recomendación del uso de PPE
2	1	Está recomendado el esquema básico* de PPE. La mayoría de exposiciones se encuentran en esta categoría. No se ha observado un incremento en el riesgo de infección por el VIH, pero es apropiada la PPE
2	2	Está recomendado el esquema** expandido de PPE. El tipo de exposición representa un incremento en el riesgo de transmisión del VIH
3	1 ó 2	Está recomendado el esquema expandido** de PPE. El tipo de exposición representa un incremento en el riesgo de transmisión del VIH
Desconocido	Desconocido	Si se desconoce el estado serológico del usuario o la circunstancia como ocurrió la exposición, el sitio de la exposición sugiere un riesgo probable. Si el grado de exposición es 2 ó 3, se debe considerar el esquema básico de PPE

***BASICO:** Zidovudina 600 mg vía oral al día dividida en dos dosis más Lamivudina (3TC) 150 mg vía oral dos veces al día por cuatro semanas.

****EXPANDIDO:** Esquema básico más Indinavir 800 mg vía oral cada ocho horas, o Nelfinavir 750 mg vía oral cada ocho horas por cuatro semanas.

MODIFICACIÓN DEL ESQUEMA ESTÁNDAR CON EL USO DE DOBLE IP

Indinavir 800 mg cada 12 horas sin restricción de alimentos, más 200 mg de Ritonavir cada 12 horas ó Lopinavir/Ritonavir en combinación fija de tres comprimidos dos veces al día.

3

Tratamiento Antirretroviral en Menores de 13 Años

3.1 Criterios para Inicio de Tratamiento ARV en Menores de 13 Años

La disponibilidad del TARAA también ha modificado la evolución de la infección por el VIH en los menores, no obstante debe enfatizarse el hecho de que, en general, se tiene menos experiencia con el uso de diferentes ARV que en la población adulta.

Antes del inicio del tratamiento ARV se deben tomar en cuenta algunas consideraciones generales:

- Identificar a la o las personas que serán responsables del cuidado del menor, ya que el principal mecanismo de transmisión es perinatal y frecuentemente uno o ambos padres viven con el VIH/SIDA, por lo que se sugiere que intervenga en el manejo un familiar cercano.
- Es importante que en todas las decisiones sobre el tratamiento se involucre al menor, adecuando la información a su edad.
- Discutir las opciones de tratamiento con los padres o tutores, explicándoles claramente la posibilidad de efectos secundarios y elegir la combinación menos tóxica, aquella que además de tener el mayor efecto de supresión viral también brinde mejores posibilidades de apego (número de tomas, sabor, efectos gastrointestinales).
- Al igual que en los adultos, es imprescindible la determinación de linfocitos CD4+ y CV.
- La determinación de linfocitos CD4+, tiene mayor valor que la CV en el seguimiento de menores, debido a que puede haber cifras muy elevadas que no correlacionan con el grado de daño al sistema inmune, incluso a diferencia de los adultos se logran niveles indetectables en un menor porcentaje en niños aún con TARAA.
- Los problemas potenciales se deben tratar de resolver antes de iniciar el tratamiento (por ejemplo: definir la persona que cuidará al niño, responsabilizarse de la asistencia a las citas, enseñar al menor a deglutir tabletas o cápsulas, entre otros).
- Seleccionar el tratamiento de menor toxicidad y asegurarse de su disponibilidad.

Objetivos del Tratamiento ARV

Clínicos: Prolongar la vida
Mejorar la calidad de vida (disminuir o evitar las hospitalizaciones, disminuir la morbilidad)

Inmunológicos: Preservar o restaurar el sistema inmune (incremento de linfocitos CD4+).

Viológicos: Reducir la CV a < 50 copias/ml por el mayor tiempo y tan bajo como sean posibles, lo ideal sería CV menos de 50 copias/ml.

Criterios de Inicio del Esquema ARV (ver tabla 19)

A) MENORES DE 12 MESES

Se debe iniciar el tratamiento tan pronto se confirme el diagnóstico, en un lactante con estadio clínico A, B, C ó con evidencia de inmunosupresión, estadio inmunológico 2 ó 3, independientemente de la carga viral, ya que a esta edad se considera mayor el riesgo de progresión rápida de la enfermedad; sin embargo, también se considera la posibilidad de diferir el tratamiento a lactantes asintomáticos sin evidencia de daño inmunológico, independientemente de la carga viral, pero es indispensable un seguimiento clínico estrecho y la determinación de CD4+ cada 3 meses.

B) MAYORES DE 12 MESES (ver Tabla 19)

El tratamiento ARV está indicado en:

Se recomiendan 3 abordajes terapéuticos:

➤ Indicar tratamiento en todo niño sintomático (categoría C) y evidencia de inmunosupresión (categoría 3) con CD4 < 15%, independientemente de la CV
Considerar tratamiento en todo niño infectado con el VIH, con sintomatología moderada (categoría B) ó con inmunosupresión moderada (categoría 2) ó con carga viral > 100,000 copias.

En niños con sintomatología leve o asintomáticos (categoría A ó N), con estado inmune normal y con carga viral < 100,000 copias, el tratamiento antirretroviral podría ser diferido, pero es imprescindible un seguimiento clínico y determinación de CD4+ y Carga viral cada 3 meses.

Se recomienda el inicio de ARV en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- 1) Desarrollo de síntomas clínicos atribuidos a la infección por el VIH/SIDA (ver Tabla 17)
- 2) Disminución rápida de CD4 (cuenta total o porcentaje) a categoría inmunológica 2 (ver Tabla 18)
- 3) Incremento de los niveles de CV:

>100,000 copias/ml, iniciar a todos independientemente de la categoría clínica o estado inmune

≥15,000 copias/ml, en niños ≥30 meses

Incremento de la CV >0.7 log₁₀ en niños ≤ 2 años

Incremento de la CV >0.5 log₁₀ en niños ≥ 2 años

- Antes de iniciar el tratamiento ARV se recomienda realizar dos determinaciones de CV (extracciones diferentes de sangre) con intervalo de al menos una semana, siempre y cuando no esté cursando con un proceso infeccioso agudo y sin aplicación de vacunas en el último mes.

Tabla 17
Clasificación Clínica para la Infección por el VIH en Pediatría
(Menores de 13 Años) CDC 1994

CATEGORÍA	CRITERIOS
Categoría N Asintomáticos	Niños sin signos o síntomas que se consideren secundarios a la infección por el VIH o que presenten únicamente una de las condiciones enunciadas en la categoría A
Categoría A Sintomatología Leve	Niños con dos o más de las siguientes condiciones, pero sin ninguna de las consideradas en las categorías B y C: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfadenopatías (=0.5 cm en más de 2 sitios) ▪ Hepatomegalia ▪ Esplenomegalia ▪ Dermatitis ▪ Parotiditis ▪ Infección respiratoria superior persistente o recurrente (sinusitis u otitis media)
Categoría B Sintomatología Moderada	Niños que cursan con sintomatología atribuible al VIH diferente a la categoría A ó C, ejemplos de esta categoría: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemia (Hgb<8mg/dL), neutropenia (<1,000 cel/mm³) y/o trombocitopenia (<100,000 cel/mm³) que persisten más de 30 días ▪ Un episodio de meningitis bacteriana, neumonía o sepsis, candidiasis orofaríngea, mayores de 6 meses, persiste >2 meses ▪ Miocardiopatía ▪ Infección por CMV que inicia <1 mes de edad ▪ Diarrea recurrente o crónica ▪ Hepatitis ▪ Estomatitis recurrente por virus del herpes simplex (VHS), más de 2 episodios en un año ▪ Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS de inicio antes del primer mes de edad ▪ Herpes zoster que incluye más de un dermatoma, o dos o más episodios ▪ Leiomiomasarcoma ▪ Neumonía intersticial linfoidea o complejo de hiperplasia linfoidea pulmonar ▪ Nefropatía ▪ Nocardiosis ▪ Fiebre persistente (más de un mes) ▪ Toxoplasmosis que inicia antes de un mes de edad ▪ Varicela complicada o diseminada
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infección bacteriana grave, múltiple o recurrente (al menos dos infecciones en un período de dos años): septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis y abscesos (excluir: en piel, otitis media, abscesos de mucosas e infecciones relacionadas con catéteres) ▪ Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquio, traquea, pulmones) ▪ Coccidioidomicosis diseminada (en sitio diferente al pulmonar, cervical o nódulos linfáticos hiliares) ▪ Criptococosis extrapulmonar

Categoría C Sintomatología Grave	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Criptosporidiosis o isosporidiosis con diarrea que persista por más de un mes ▪ Enfermedad por CMV que inicia después del primer mes de vida, en un sitio diferente del bazo, hígado y ganglios linfáticos ▪ Encefalopatía ▪ Infección por VHS con úlceras mucocutáneas que persistan más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis en niñas y niños mayores de un mes de edad ▪ Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar ▪ Sarcoma de Kaposi ▪ Linfoma primario en el cerebro ▪ Linfoma de Burkitt, inmunoblástico, de células grandes, de células B o de fenotipo inmunológico conocido ▪ Leucoencefalopatía multifocal progresiva ▪ Enfermedad diseminada o extrapulmonar por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ▪ Otras micobacteriosis, diseminadas ▪ Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> ▪ Septicemia recurrente por <i>Salmonella no typhi</i> ▪ Toxoplasmosis cerebral en mayores de un mes de edad ▪ Síndrome de desgaste en ausencia de una enfermedad concurrente que sea diferente a la infección por el VIH
--	--

Tabla 18
Categorías Inmunológicas Basadas en linfocitos CD4+

Categorías Inmunológicas	<12 MESES		1 A 5 AÑOS		6 A 12 AÑOS	
	Nº/ml	(%)	Nº/ml	(%)	Nº/ml	(%)
1 Sin Evidencia de Supresión	≥1500	(≥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%)

CDC. 1994 para menores de 13 años de edad.

Tabla 19
Recomendaciones para el Inicio del Tratamiento ARV en Pediatría

1	Menores con síntomas (categorías A, B ó C) o inmunosupresión (categorías 2 ó 3) asociados a la infección por el VIH
2	Niños <12 meses, independientemente de su estado clínico, inmunológico y virológico
3	Niños asintomáticos >1 año El estado clínico, inmunológico y virológico debe ser vigilado, al menos, cada tres meses. Debe iniciarse tratamiento ARV cuando ocurre: <ul style="list-style-type: none"> a) Desarrollo de síntomas asociados a la infección por el VIH b) Disminución rápida en las cifras de linfocitos CD4 (número absoluto o porcentaje) que se acercan o llegan a la categoría inmunológica 2 c) Incremento en la CV: <ul style="list-style-type: none"> • Incremento >0.7 log₁₀ en <2 años

<ul style="list-style-type: none"> • Incremento $>0.5 \log_{10}$ en >2 años • CV $>100,000$ copias/ml independientemente de la categoría clínica o inmunológica • CV $\geq 15,000$ copias/ml en niños ≥ 30 meses de edad
--

3.2 Esquema de Tratamiento Inicial en Pediatría

Al igual que en los adultos, el TARA ofrece mayores probabilidades de preservar o restaurar la función inmune y de retardar la progresión de la enfermedad.

Los esquemas de tratamiento ARV en niños pueden ser clasificados en:

- I. Recomendados en mayores de 1 año
- II. Recomendados en menores de 1 año
- III. Alternativos
- IV. NO recomendados
- V. Combinaciones contraindicadas

Tabla 19

Recomendaciones para el Inicio del Tratamiento ARV en Pediatría

Edad	Categoría Clínica	Categoría Inmunológica	Carga Viral copias/ml	Recomendaciones
< 12 meses	Sintomático A, B ó C	2 ó 3	Independientemente del resultado	Iniciar ARV
	asintomático	Sin inmunosupresión	Independientemente del resultado	Considerar ó Diferir ARV, seguimiento clínico y CD4+ cada 3 meses
≥ 12 meses	C	3	Independientemente del resultado	Iniciar ARV
	B	2	$\geq 100,000$	Considerar ARV
	A ó N	Sin inmunosupresión	$< 100,000$	Diferir ARV Seguimiento clínico y CD4+ y CV cada 3 meses * ver texto

Esquemas Recomendados en Mayores de un Año de Edad

1. 1 IP + 2 ITRAN

- a) Las combinaciones recomendadas de ITRAN en niños son:
 - ZDV + 3TC
 - ZDV + ddI
 - d4T + 3TC
 - AZT + ABC

- 3TC + ABC
- DDI + 3TC

b) Los IP que cuentan con una presentación pediátrica y que han demostrado eficacia son:

- RTV
- NFV
- Lopinavir-Ritonavir

2. Para niños que pueden deglutir cápsulas los esquemas anteriores siguen siendo recomendados de primera elección, pero también se puede utilizar un esquema que incluye al ITRNN, Efavirenz:

- La combinación de un IP + 2 ITRAN sigue siendo de primera elección
- EFV + 2 ITRAN

Nota: Este último esquema, que no incluye IP, ha sido propuesto como terapia inicial en niños con CV <10,000 copias/ml, <4.0 log₁₀) y sin repercusión clínica e inmunológica. El objetivo es preservar los IP para el tratamiento futuro del menor.

Esquemas Recomendados en Menores de un Año de Edad

En este grupo de edad existe poca información sobre farmacocinética de la mayoría de los IP e ITRNN. Basándose en esta escasa información, se sugiere iniciar con alguna de las dos siguientes combinaciones:

- Lopinavir-Ritonavir ó NFV ó RTV + 2 ITRAN

Esquema alternativo:

- NVP + 2 ITRAN

Nota: Lopinavir/ ritonavir no utilizar en menores de 6 meses. En niños menores de un mes de edad no se conocen las dosis exactas de RTV.

Nota: En niños menores de 1 mes de edad no se conocen las dosis exactas de RTV.

Esquemas Alternativos en Niños

Con estos esquemas existe evidencia clínica de supresión de la replicación viral, pero:

- 1) La duración de esta respuesta es menor que con los esquemas recomendados o no está bien definida
- 2) La eficacia no supera la toxicidad potencial ó
- 3) La experiencia en niños es limitada:

- NVP + 2 ITRAN
- ABC + ZDV + 3TC
- IDV ó SQV en cápsulas de gel blando (SQV_{sgc}) + 2 ITRAN en niños que pueden deglutir cápsulas

Esquemas NO Recomendados

2 ITRAN

Este esquema no es recomendado, debido a que produce una supresión de la replicación viral parcial y de corta duración, su eficacia es menor y presenta un alto riesgo de progresión y falla terapéutica. Sin embargo, puede considerarse su uso en caso de:

- 1) Medicamentos no disponibles
- 2) Alergia o toxicidad
- 3) Prioridad a tratamiento antifímico
- 4) Interacciones medicamentosas
- 5) Altas posibilidades de pobre apego

Combinaciones Contraindicadas

Existe evidencia en contra de su uso debido a respuesta subóptima, mayor riesgo de toxicidad y/o de interacciones medicamentosas indeseables:

- 1) Cualquier monoterapia
- 2) d4T + ZDV
- 3) d4T + ddI
- 4) ddC + ddI
- 5) ddC + d4T
- 6) ddC + 3TC
- 7) ddC+ZDV
- 8)

La combinación d4T + ddI solo se utilizará en circunstancias especiales dada la toxicidad existente con ésta combinación.

Debe aclararse que los adolescentes en pubertad tardía (Tanner V) pueden ser manejados con los esquemas propios para adultos, mientras que los adolescentes en pubertad temprana (Tanner I y II) deben recibir el tratamiento con las dosis para niños como fue descrito. Los adolescentes mayores (Tanner III para mujeres y IV en ambos sexos) pueden recibir los esquemas apropiados para su grupo de edad bajo estrecha vigilancia de la eficacia y toxicidad.

Tabla 20
Esquemas Recomendados para el Tratamiento
ARV inicial en Niños con Infección por el VIH

I.	Esquemas recomendados en niños >1 año 1) 1 IP + 2 ITRAN a) Las combinaciones recomendadas de ITRAN en niños son: <ul style="list-style-type: none">• ZDV + 3TC• ZDV + ddI EC• d4T + 3TC
----	---

	<p>b) Los IP que cuentan con una presentación adecuada y han demostrado eficacia en pediatría son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LPV/r • RTV • NFV <p>2) Para niños que pueden deglutir cápsulas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los esquemas anteriores siguen siendo de primera elección • EFV + 2 ITRAN*
II.	<p>Esquemas recomendados en niños < 1 año</p> <ul style="list-style-type: none"> • NFV ó RTV + 2 ITRAN • (en niños menores de 1 mes de edad no se conocen las dosis exactas de RTV) • NVP + 2 ITRAN
III.	<p>Esquemas alternativos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ABC + CDV 2) ABC + 3TC 3) ddI EC + 3TC 4) NVP + 2 ITRAN 5) IDV ó SQV en cápsulas de gel blando (SQV_{sgc}) + 2 ITRAN en niños que pueden deglutir cápsulas
IV.	<p>Esquemas NO recomendados</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRAN
V.	<p>Combinaciones contraindicadas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Cualquier monoterapia 2) d4T + ZDV 3) ddC + ddI 4) ddC + d4T 5) ddC+ 3TC 6) ddC + ZDV

* Puede ser considerado en niños con CV < 10,000 copias/ml, < 4.0 log₁₀ y sin repercusión clínica e inmunológica; la finalidad es preservar los IP para tratamientos futuros.

Tabla 21
Presentaciones, Dosificación y otros Datos
Importantes de los ITRAN en Pediatría

NOMBRE	PRESENTACIÓN	DOSIS	OBSERVACIONES
--------	--------------	-------	---------------

<p>Zidovudina (AZT, ZDV) Retrovir®</p> <p>Jarabe: 10 mg/ml Cápsulas: 100 mg Tabletas: 300 mg</p> <p>Combinado con 3TC: Combivir® Tabletas 300 y 150 mg</p> <p>Ver también ABC</p> <p>Didanosina (ddI) Videx®</p> <p>Solución: 10 mg/ml Tabletas: 25, 50 y 100 mg (Combinaciones: Ver ZDV y ABC)</p>	<p>RN prematuro: 1.5 mg/kg/d c/12 hr VO por 2 semanas, después 2 mg/kg/d c/8 hr VO por 2 semanas RN de término: VO: 2 mg/kg/d c/6 hr IV: 1.5 mg/kg/d c/6 hr Niños: VO: 160 mg/m²SC/d c/8 hr (límites: 90 a 180 mg/m²SC/d) IV: 120 mg/m² SC/d c/6 hr IV (infusión continua): 20 mg/m²SC/por hora Adolescentes: 200 mg c/8 hr ó 300 mg c/12 hr*</p> <p>RN (<90 días): 50 mg/m²SC/d c/12 hr VO Niños: 90 mg/m²SC/d c/12 hr VO (límites: 90 a 150 mg) Adolescentes: > 60 kg: 200 mg c/12 hr < 60 kg: 125 mg c/12 hr</p>	<p>Toxicidad: Anemia, granulocitopenia, miopatía, miositis, hepatotoxicidad. Interacciones**: Ganciclovir, TMP/SMZ, Interferón-alfa, Acyclovir, Fluconazol, Ácido Valproico, DFH, Cimetidina, Rifampicina, Rifabutina, Ribavirina Instrucciones: Puede ser tomada con alimentos, debe ajustarse en falla renal y hepática Toxicidad: Vómito, diarrea, dolor abdominal, neuropatía periférica, hiperuricemia, pancreatitis, hepatitis Interacciones: Azoles, Quinolonas, Delavirdine, IP Instrucciones: En ayuno, una hora antes o dos horas después de los alimentos ***</p>
<p>Lamivudina (3TC) 3TC®</p> <p>Solución: 10 mg/ml Tabletas: 150 mg</p>	<p>RN (<30 días): 2 mg/kg/d c/12 hr VO Niños: 4 mg/kg/d c/12 hr VO Adolescentes: > 50 Kg: 150 mg c/12 hr VO < 50 Kg: 2 mg/kg/d c/12 hr VO</p>	<p>Toxicidad: Diarrea, vómito, exantema, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, neutropenia Interacciones: TMP/SMZ Instrucciones: Puede darse con alimentos, ajustar en falla renal</p>
<p>Estavudina (d4T) Zerit®</p> <p>Solución: 1 mg/ml Cápsulas: 15, 20, 30 y 40 mg</p>	<p>RN: En evaluación (ACTG 332) Niños: 1 mg/kg/d c/12 hr VO Adolescentes: > 60 Kg: 40 mg c/12 hr VO < 60 Kg: 30 mg c/12 hr VO</p>	<p>Toxicidad: Exantema, gastrointestinal, neuropatía, pancreatitis, hepatitis. Interacciones: ZDV Instrucciones: Puede darse con alimentos, ajustar en falla renal</p>
<p>Abacavir (ABC) Ziagenavir®</p> <p>Solución: 20 mg/ml Tabletas: 300 mg Combinado ABC+ZDV y 3TC: (Trizivir®): Tabletas con 300, 300 y 150 mg de cada uno, respectivamente</p>	<p>RN: 1 a 3 meses: 4 mg/kg/d c/12 hr VO (en estudio) Niños y adolescentes: 8 mg/kg/d c/12 hr VO (máximo 300 mg)</p>	<p>Toxicidad: Fatiga, vómito, hipersensibilidad, fiebre Interacciones: No significativas Instrucciones: Puede darse con alimentos, vigilar en pacientes con falla hepática.</p>

d = dosis; VO = vía oral; IV = vía intravenosa; Sem = semanas; RN = recién nacido; m²SC = superficie corporal.

* La dosis máxima (180 mg) puede usarse cada 12 hr en la combinación AZT + 3TC.

** Revisar cuidadosamente las interacciones al utilizar en conjunto con estos medicamentos.

*** Una hora antes o dos horas después de los alimentos.

Tabla 22
Presentaciones, Dosificación y otros Datos
Importantes en Pediatría de los IP

NOMBRE	PRESENTACIÓN	DOSIS	OBSERVACIONES
--------	--------------	-------	---------------

Ritonavir (RTV) Norvir®	Solución: 80 mg/ml Cápsulas: 100 mg	RN: En estudio (ACTG 354) Niños: 350 a 400 mg/m ² SC/d c/12 hr VO (iniciar con 250 mg/m ² SC/d c/12 hr e incrementar gradualmente en 5 días). Adolescentes: 600 mg VO c/12 hr (iniciar con 300 mg e incrementar gradualmente en 5 días)	Toxicidad: Cefalalgia, vómito, diarrea, dolor abdominal, parestesias, hepatitis, sangrados, pancreatitis, hiperglicemia Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Meperidine, Diazepan, Aztemizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabutina, Estradiol, Carbamacepina, Fenobarbital, Dexametasona, DFH, Digoxina, NFV, SQV Instrucciones: Con alimentos, separar 2 hr de ddl, refrigerar (2°-8°)
Nelfinavir (NFV) Viracept®	Polvo para suspensión: 50 a 200 mg/cucharada Tabletas: 250 mg	RN: En estudio ACTG 353, 40 mg/Kg/d c/12 hr VO Niños: 20 a 30 mg/Kg/d VO c/8 hr Adolescentes: 750 mg VO c/8 hr	Toxicidad: Diarrea, dolor abdominal, exantema, hepatitis, sangrados, hiperglicemia Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Aztemizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabutina, Estradiol, RTV, SQV Instrucciones: Puede mezclarse con agua, leche, helado, o espolvorearse en alimentos NO ácidos
Indinavir (IDV) Crixivan®	Cápsulas: 200 y 400 mg	RN: No usar, riesgo de hiperbilirrubinemia Niños: En estudio, 500 mg/m ² SC/d VO c/8 hr Adolescentes: 800 mg VO c/8 hr	Toxicidad: Sabor metálico, náusea, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia, nefrolitiasis, sangrados, hiperglicemia, anemia hemolítica Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Aztemizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabutina, Ketoconazol, Claritromicina, NVP, NFV, SQV Instrucciones: En ayuno, abundantes líquidos, separar 1 hr de ddl
Amprenavir (APV) Agenerase®	Solución: 15 mg/ml Cápsulas: 50 y 150 mg	RN: Se desconoce. Niños/Adolescentes: < 50 kg Solución: 22.5 mg/kg/d VO c/12 hr ó 17 mg/kg c/8 hr VO (máximo 2.8 gr al día) Cápsulas: 20 mg/kg c/12 hr VO ó 15 mg/kg c/8 hr VO (máximo 2.4 gr al día)	Toxicidad: Vómito, diarrea, parestesias en boca, exantema, Stevens-Johnson, hiperglicemia, anemia hemolítica, sangrados Interacciones: EFV, Astemizol, Cisaprida, Midazolam, Rifampicina, Lidocaina, Vitamina E, Sulfonamidas, etcétera Instrucciones: No usar en < 3 años, la dosis de la solución NO es intercambiable con las Cápsulas, no dar con grasas, separar de antiácidos
Saquinavir (SQV) Fortovase®	Cápsulas: Gelatina blanda 200 mg Gelatina dura 200 mg (Invirase® está en desuso)	RN: Se ignora Niños: En estudio (ACTG 397), 50 mg/kg c/8 hr VO Combinado con NFV 33 mg/kg c/8 hr VO Adolescentes: Cápsulas de gelatina blanda 1,200 mg c/8 hr ó 1600 mg c/12 hr VO Cápsulas de gelatina dura 600 mg VO c/8 hr	Toxicidad: Cefalalgia, vómito, diarrea, dolor abdominal, parestesias, exantema, hepatitis, sangrados, hiperglicemia Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Aztemizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabutina, Estradiol, Carbamacepina, Fenobarbital, Dexametasona, DFH, NVP, Ketoconazol, Clindamicina, NFV, IDV Instrucciones: Administrarse dentro de las dos primeras horas de una comida abundante. Refrigerar (2°-8°)
Lopinavir /Ritonavir (LPV/r)	Solución: 80 mg (LPV) + 20 mg RTV por ml Cápsulas: 133.3 mg	RN: Se desconoce Niños sin NVP ó EFV, 6 meses a 12 años, en base a LPV:	Toxicidad: Diarrea, cefalalgia, astenia, náusea y vómito. Incremento de triglicéridos y colesterol sérico, exantema

Kaletra®	LPV + 33.3 mg de RTV	<p>7 a <15 Kg: 12 mg/kg c/12 hr VO</p> <p>15 a <40 kg: 10 mg/kg VO c/12 hr</p> <p>Más de 40 kg: 400 mg VO c/12 hr ó 230 mg/m²SC de LPV VO c/12 hr</p> <p>Niños que reciben también NVP ó EFV, 6 meses a 12 años, en base a LPV:</p> <p>7 a <15 Kg: 13 mg/kg c/12 hr VO</p> <p>15 a <40 kg: 11 mg/kg VO c/12 hr</p> <p>Más de 40 kg: 533 mg VO c/12 hr ó 300 mg/m²SC de LPV VO c/12 hr (máximo 533 mg)</p>	<p>Son raros: Sangrado en hemofílicos, pancreatitis, hiperglicemia, cetoacidosis, diabetes y hepatitis</p> <p>Interacciones: No administrar con antiarrítmicos, antihistamínicos, Cisaprida, Midazolam, Rifampicina</p> <p>Otros: anticonvulsivos, Dexametasona, Claritromicina, Rifabutina, Ketoconazol, etcétera</p> <p>Observaciones: Con alimentos, las grasas aumentan su absorción. Dar 1 hr antes ó 2 hr después de ddl. Refrigerar (2°-8°)</p>
----------	----------------------	---	--

d = dosis; VO = vía oral; IV = vía intravenosa; hr = horas; Sem = semanas; RN= recién nacido; m²SC= superficie corporal.

Tabla 23
Presentaciones, Dosificación y otros Datos
Importantes en Pediatría de los ITRNN

NOMBRE	PRESENTACIÓN	DOSIS	OBSERVACIONES
Nevirapina (NVP) Viramune®	Suspensión: 10 mg/ml Tabletas: 200 mg	RN: < 2 meses: 5 mg/kg/d ó 120 mg/m ² SC/d c/24 hr VO por 14 días, después 120 mg/m ² SC/d VO c/12 hr x 14 días Luego 200 mg/m ² SC/d c/12 hr VO Niños: 120 a 200 mg/m ² SC/d c/12 hr VO NOTA: Iniciar 120 mg/m ² SC c/24 hr x 14 días y luego incrementar a dosis total c/12 hr Adolescentes: 200 mg c/12 hr (iniciar con la mitad de la dosis por 14 días)	Toxicidad: Exantema, Stevens-Johnson, sedación, diarrea, hepatitis Interacciones: Induce citocromo P450, Rifabutina, Rifampicina, Triazolam, Midazolam, DFH, Digoxina, Teofilina, RTV Instrucciones: Puede administrarse con alimentos y ddl
Efavirenz (EFV) Stocrin®	Cápsulas: 50, 100 y 200 mg	RN: Se desconoce Niños: Una vez al día VO 10 a <15 kg: 200 mg 15 a <20 kg: 250 mg 20 a <25 kg: 300 mg 25 a <32.5 kg: 350 mg 32.5 a <40 kg: 400 mg 40 ó más kg: 600 mg Adolescentes: 600 mg	Toxicidad: Exantema, confusión, alteraciones del sueño, hepatitis Interacciones: Astemizol, Midazolam, Triazolam, Estradiol, Warfarina, Rifampicina, Rifabutina, DFH, Carbamacepina, Fenobarbital, Ketoconazol, Claritromicina, SQV, NFV Instrucciones: Puede darse con alimentos. Las cápsulas pueden diluirse en líquidos, administrar por las noches

d = dosis; VO = vía oral; IV = vía intravenosa; hr= horas; Sem= semanas; RN= recién nacidos; m² SC= superficie corporal.

3.3 Criterios de Cambio de Tratamiento por Falla Terapéutica en Niños

Hay situaciones en las cuales el tratamiento ARV inicial que está recibiendo un niño presenta evidencia de falla o toxicidad, ante esta situación es importante considerar las siguientes recomendaciones para el cambio de tratamiento ARV.

Debe documentarse la falla lo más pronto posible debido a que el mismo esquema favorece el desarrollo de resistencia cruzada y disminuye la posibilidad de respuesta de un esquema de rescate.

Cuándo Realizar Cambio de la Terapia ARV

Las siguientes tres razones justifican el cambio de la terapia ARV:

1) Falla Terapéutica

Evidencia de progresión de la enfermedad basada en cualquiera de los siguientes parámetros virológicos, inmunológicos y/o clínicos.

A) Criterios de Falla Viroológica

- En los niños con tratamiento con 2 ITRAN + 1 IP, una reducción en la CV menor de $1.0 \log_{10}$ a las 12 semanas de tratamiento.
- En niños que reciben esquemas sin IP, una respuesta insuficiente es definida por descensos menores de $0.7 \log_{10}$ en la CV.
- CV detectable después de seis meses de tratamiento. No obstante, la indetectibilidad en el menor es difícil, por lo que descensos sostenidos iguales o mayores a $1.5 \log_{10}$ aún con CV detectable pueden considerarse como una respuesta adecuada.
- No alcanzar niveles indetectables de CV no debe ser criterio único para decidir un cambio de tratamiento.
- Detección repetida de CV en niños que habían alcanzado niveles indetectables en respuesta a la terapia ARV.
- Un incremento reproducible en por lo menos dos determinaciones de la CV en niños que lograron descensos sostenidos de ésta; incremento de más de tres veces ($>0.5 \log$) en niños mayores de dos años de edad, y de más de cinco veces ($>0.7 \log$) en niños menores de dos años.

B) Criterios de Falla Inmunológica

Se debe contar al menos con dos mediciones de las cifras absolutas y/o porcentajes de CD4 con diferencia de por lo menos una semana.

- Cambio en la clasificación inmunológica, como la progresión a una categoría de mayor deterioro inmunológico (por ejemplo: Categoría 1 a 2 ó de 2 a 3).

- Para los niños con porcentajes de CD4 < 15% una disminución persistente de cinco percentilas o más en el porcentaje de CD4 (por ejemplo: de 15 a 10% ó de 10 a 5%).
- Descenso rápido y substancial en el número absoluto de CD4 en menos de seis meses (por ejemplo: descenso > 30% como de 1,000 a 700 cel/ ml)

C) Criterios de Falla Clínica

- Progresión de la enfermedad (avances de una categoría clínica a otra, por ejemplo: A → B o B → C). En los niños con CV bajas y CD4 normales para su edad, la progresión de la categoría A a la B puede no considerarse una indicación para el cambio de terapia.
- La progresión de una categoría clínica a otra o el desarrollo de una IO dentro de los primeros tres meses de tratamiento ARV no debe considerarse criterio de falla clínica.
- Falla para crecer a pesar de un aporte nutricional adecuado y sin otra causa aparente.
- Deterioro en el neurodesarrollo. Persistencia o progresión del deterioro en pruebas repetidas que demuestren la presencia de dos o más de los siguientes hallazgos: falla en el crecimiento del cerebro, declinación de la función cognocitiva documentada por pruebas psicométricas, o disfunción motora clínica. En tales casos, el nuevo esquema de tratamiento debe incluir al menos un ARV con penetración substancial al SNC (por ejemplo: ZDV ó NVP).

2) Falla en el Apego o Adherencia al Tratamiento

Se define como falla en el apego aquella situación que por falta de la toma de los medicamentos ARV condiciona una falla terapéutica. Es importante definir las causas primarias:

- Poca aceptación del niño y/o de la madre ya sea por mal sabor del medicamento, demasiadas dosis, presentaciones inadecuadas o intolerancia del menor (manifestado por vómito, diarrea o dolor abdominal).
- Falta de conciencia del familiar responsable de la importancia de la toma cumplida de los ARV.

En estos casos antes de considerar el cambio de tratamiento deben emplearse todos los recursos disponibles para mejorar el apego; apoyo psicológico y social tanto al niño como a la familia. La probabilidad de falla en el apego a un segundo esquema en estos casos es muy alta.

3) Toxicidad

Es aquella condición en la que el menor presenta una de las siguientes situaciones:

- Un evento o reacción a uno o varios de los medicamentos y que pone en peligro su vida, por ejemplo: Hepatitis o pancreatitis aguda, reacción anafiláctica.
- Alteraciones en algunos estudios de laboratorio (entre los más comunes: anemia, neutropenia, plaquetopenia; elevación de las transaminasas, bilirrubinas y de los lípidos).

Cada caso se debe individualizar y establecer en lo posible la relación causa-efecto, así como el riesgo-beneficio del medicamento sospechoso.

3.4 Esquemas de Tratamiento por Falla Terapéutica en Niños

Es importante enfatizar que las probabilidades de respuesta a largo plazo se reducen con un segundo esquema en caso de falla terapéutica. La decisión de cambio de esquema ARV en caso de falla terapéutica requiere de una evaluación integral que incluye el apego al tratamiento, interacciones medicamentosas y toxicidad.

1) En caso de Toxicidad o Intolerancia a Uno de los ARV

Debe eliminarse del esquema aquellos ARV que se ha demostrado son los causantes de la intolerancia o toxicidad y ser sustituidos por ARV con diferente toxicidad y efectos colaterales.

2) En Caso de Falla Terapéutica

- Investigar a fondo la posibilidad de falla en el apego como la causa del fracaso terapéutico.
- El nuevo régimen debe incluir por lo menos dos ARV diferentes a los del esquema anterior.
- Cualquier esquema debe incluir mínimo tres ARV de dos grupos diferentes.
- En la elección del nuevo esquema debe tomarse en cuenta la posibilidad de interacciones medicamentosas.

CONSIDERACIONES IMPORTANTES PARA EL CAMBIO DE TRATAMIENTO EN CASO DE FALLA TERAPÉUTICA

- Idealmente se deben cambiar los 2 ITRAN, sin embargo, se puede continuar con AZT por su buena penetración al SNC.

- En caso de falla con AZT y 3TC, no se recomienda utilizar ABC en el segundo esquema.
- En caso de falla a 1 ITRNN no debe utilizarse otro del mismo grupo.
- En caso de falla a un IP se recomienda cambiar a dos IP en esquema potenciado con dosis bajas de Ritonavir (r).
- En caso de menores que aún reciben un esquema doble, se recomienda un esquema triple de dos ITRAN más un IP, debiendo cambiar al menos uno de los ITRAN.
- En caso de falla a un segundo esquema se recomienda derivar a un centro de atención especializada.

Tabla 24
Esquemas Recomendados en Caso de Falla Terapéutica

ESQUEMA INICIAL	CAMBIO RECOMENDADO
Niños que no degluten cápsulas 2 ITRAN + NFV o RTV	2 ITRAN + LPV/r 2 ITRAN + NFV + RTV 2 ITRAN + NVP
2 ITRAN + NVP	2 ITRAN + LPV/r ó NFV ó RTV
Niños que degluten cápsulas 2 ITRAN + (NFV ó RTV)	2 ITRAN + LPV/r ó SQV/r ó IDV/r
2 ITRAN + (SQV)	2 ITRAN + LPV/r ó IDV/r
2 ITRAN + (IDV)	2 ITRAN + LPV/r ó SQV/r ALTERNATIVA 2 ITRAN + EFV
2 ITRAN + 1 ITRNN	2 ITRAN + LPV/r ó SQV/r ó IDV/r
AZT + 3TC+ ABC 2 ITRAN	2 ITRAN + LPV/r ó SQV/r ó IDV/r 2 ITRAN + LPV/r ó SQV/r ó IDV/r
2 ITRAN + LPV/r	No se cuenta aún con información de secuenciación en caso de resistencia a LPV/r

Tabla 25
Combinaciones de ITRAN en Caso de Falla

COMBINACIÓN INICIAL	CAMBIO RECOMENDADO
AZT+3TC	d4T+ ddi AZT+ ddi
AZT+ddi	d4T+3TC AZT+3TC
d4T+3TC	AZT+ddi

Tratamiento ARV en Mujeres Embarazadas y Lactantes

El embarazo en una mujer infectada con el VIH debe ser considerado como un embarazo de alto riesgo y llevar control prenatal durante la gestación en un servicio de atención especializado, conjuntamente con ginecoobstetricia.

4.1 Esquemas de Tratamiento ARV en Embarazadas

El tratamiento ARV en mujeres embarazadas que viven con el VIH/SIDA ha demostrado que reduce significativamente el riesgo de transmisión al producto, por ello es importante que el médico informe claramente a la mujer sobre los beneficios y riesgos de la terapia ARV, con la finalidad de que ella pueda decidir con el médico sobre la conveniencia de la misma.

El estudio PACTG 076, mostró que el uso de Zidovudina reduce la transmisión de la infección en cerca del 70%. Evidencias posteriores muestran que cuando existen niveles elevados de CV este beneficio es considerablemente menor si la mujer es tratada únicamente con monoterapia, por lo que en la actualidad se recomienda que toda embarazada infectada y que presente un número > 1000 copias reciba tratamiento triple (TARAA).

Aunque algunas recomendaciones internacionales aún indican en algunos casos profilaxis con monoterapia (AZT ó NVP), esta práctica no es recomendada por el grupo de expertos por las siguientes razones:

- 1) Brindar el tratamiento óptimo a la madre es la mejor medida para evitar la transmisión al niño y preservar la salud de ambos por mayor tiempo.
- 2) La monoterapia tiene mayor riesgo de fracaso por la posibilidad de existir resistencia previa y además limita la utilidad del ARV en el tratamiento futuro de la madre y/o del hijo. La tasa de resistencia transmitida al producto de AZT es del orden de 12.8% y para Nevirapina la resistencia generada por una dosis única es del 37% en la madre y de 26% en el niño a las 14 semanas, considerando la presencia de lactancia materna.
 - En México existe disponibilidad de tratamiento combinado para todas las mujeres que lo requieran durante y después del embarazo.

Tres son las principales razones que justifican la administración de TARAA en embarazadas:

- 1) La reducción de la transmisión madre-hijo en más del 98%.
- 2) Mayor probabilidad de preservar y restaurar la función inmune y con ello retrasar la progresión de la enfermedad en la madre.
- 3) Disminución del riesgo de desarrollar resistencia a ARV en la madre y en el producto.

La selección del tratamiento depende del momento en que se identifique la infección en el embarazo y del antecedente de tratamiento ARV.

I. EMBARAZADAS SIN ANTECEDENTES DE TRATAMIENTO PREVIO (ver Tabla 32)

El tratamiento ARV debe iniciarse después de la 14^a semana de gestación de acuerdo a la CV y a la cuenta de CD4.

A) Usuarias sin indicación de TARAA de acuerdo a la guía de tratamiento en adultos en México:

En la siguiente situación, se recomienda el tratamiento únicamente como profilaxis para transmisión perinatal, por lo que los ARVs deberán suspenderse después del nacimiento y canalizar a la madre al servicio especializado en atención de adultos para seguimiento de la infección por el VIH y su tratamiento posterior.

- Con CD4 > 350 cel/dl con cualquier CV: Iniciar triple terapia con AZT+3TC+Nelfinavir.

B) Usuarias con indicación de tratamiento de acuerdo a la guía en pacientes adultos y después del nacimiento:

En estos casos el tratamiento está indicado para la madre y por lo tanto debe continuarse después del nacimiento y debe canalizarse a un Servicio Especializado de Adultos a la brevedad después del parto:

- CD4 de 200 a 350 y cualquier CV: Iniciar tratamiento con AZT-3TC-Nelfinavir
- CD4 < 200 y cualquier CV: Iniciar tratamiento con AZT+3TC+Lopinavir/Ritonavir

II. IDENTIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN DESPUÉS DE LA 36^a SEMANA DE GESTACIÓN -SIN TRABAJO DE PARTO-

- Tomar CV y determinación de CD4 basales y sin esperar los resultados, iniciar TARAA.
- Los estudios de cinética viral han mostrado que el uso de TARAA, disminuye rápidamente la CV, por lo tanto si se tiene la expectativa de poder administrar tratamiento más de una semana se recomienda iniciar AZT-3TC-Lopinavir/Ritonavir y programar cesárea.
- Sin suspender el tratamiento después del nacimiento, canalizar a la usuaria al servicio especializado para evaluar la continuación del tratamiento post-parto de acuerdo a la CV y al conteo de CD4.

III. IDENTIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN DURANTE EL TRABAJO DE PARTO

En este escenario la posibilidad de evitar la transmisión se reduce considerablemente; por lo que es urgente iniciar un tratamiento que disminuya rápidamente la CV y evitar el nacimiento por vía vaginal, se recomienda:

- Iniciar: AZT-3TC-Lopinavir/Ritonavir, 2- 4 horas antes de la cesárea o durante el trabajo de parto.
- No usar Nevirapina en monoterapia.

IV. EMBARAZADAS CON ANTECEDENTES DE TRATAMIENTO ARV (ver Tabla 33)

a) En tratamiento al momento del diagnóstico de embarazo:

- 1er. trimestre: Tomar CV y CD4 de no contar con determinación en el último mes y suspender tratamiento ARV si los CD4 son > 200 . Reiniciar el mismo esquema de TARAA en el 2do trimestre si había adecuada respuesta (< 50 copias/ml) o con otro esquema en caso de falla evitando usar ARV de riesgo, teniendo siempre asesoría con servicios especializados.
- En casos en que la cuenta de CD4 sea < 200 el TARAA debe continuarse a lo largo de todo el embarazo sin cambios si la CV es indetectable (excepto si el esquema tiene Efavirenz) o cambiarlo a un esquema de rescate cuando la CV es detectable, en ambos casos evitando usar ARV de riesgo.

b) Sin tratamiento al momento del diagnóstico de embarazo:

- Tomar CV y CD4 basales sin esperar los resultados, seguir las siguientes recomendaciones:
 - 1er trimestre: Si el CD4 es $>$ de 350 no iniciar tratamiento hasta el segundo trimestre. En el caso de contar con < 350 CD4 seguir las recomendaciones de la tabla 33 y a la historia de ARV, evitando los de riesgo.
 - 2do y 3er trimestres: Iniciar tratamiento de acuerdo a historia de uso de ARV evitando los de riesgo.
 - Después de la semana 36 con o sin trabajo de parto: se recomienda iniciar triple terapia de acuerdo a la historia de ARV evitando los de riesgo, o de no tenerse esta historia iniciar con AZT+ABC+Lopinavir/Ritonavir y programar cesárea.

V. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

- Con toxicidad documentada a Zidovudina, se recomienda ABC ó D4T.
- La combinación de SQV/r puede sustituir a NFV ó LPV/r en caso de toxicidad.

- Si hay efectos secundarios graves (hepatotoxicidad, dislipidemia de difícil control, toxicidad mitocondrial) la usuaria debe remitirse siempre al tercer nivel.

VI. PROFILAXIS EN EL RECIÉN NACIDO

Diversos estudios han evidenciado la disminución en las tasas de transmisión materno-fetal y la reducción en la transmisión de cepas resistentes con el uso de terapia combinada, por lo que en la actualidad no se recomienda ningún tipo de monoterapia.

- Tomar en todos los casos CV para establecer el diagnóstico de Infección por el VIH.
- **Cuando se ha garantizado TARAA por un período de más de cuatro semanas a la madre, el RN debe recibir doble terapia con AZT+3TC VO** a partir de la 6ª hora de vida por 7 días; en caso de intolerancia a la vía oral se recomienda: AZT intravenosa cada 6 horas.
- Si la madre recibió un esquema menor de cuatro semanas se recomienda terapia triple con LPV/r-AZT-3TC durante cuatro semanas para el RN, ya que en estos casos existe mayor posibilidad de transmisión.
- En los casos en que la madre recibió TARAA y su CV al nacimiento es < 50 copias se considera que el tratamiento en el niño **podría NO** ser necesario, pero se recomienda ofrecer profilaxis al RN con biterapia AZT - 3TC por 7 días.

VII. BENEFICIO DE LA CESÁREA ELECTIVA

Diversos estudios clínicos, han mostrado el beneficio de la cesárea electiva para reducir hasta en un 50% los riesgos de transmisión madre-hijo de la infección por el VIH; en especial asociada al tratamiento ARV. **En las mujeres que reciben TARAA se han encontrado niveles de transmisión menores del 1.2%, por lo que únicamente en los casos de mujeres que al final del embarazo tengan CV no detectable ó < 1000 copias, la cesárea electiva no se considera necesaria.**

Tabla 26
Recomendaciones del Manejo ARV en
Embarazadas sin Tratamiento Previo

D4	TRATAMIENTO RECOMENDADO	ALTERNATIVO	TRATAMIENTO RECIÉN NACIDO	CONDUCTA POST -PARTO EN LA MUJER
350	AZT 250-300 VO c/12 hr + 3TC (150 mg VO c/12 hr + NFV (1250 mg VO c/12 hr)	AZT, ABC, ó d4T + 3TC SQV/r (1000/100 mg VO c/12 hr)	AZT a 4 mg/kg/ 12 + 3TC 2 mg/kg/c 12 hs a partir de la 6a hora de vida por 7 días. Si hay intolerancia a VO iniciar AZT / 1.5 mg/kg/IV /6hr*	Suspender Tx ARV y canalizar a servicio especializado de Adultos
100-350				Evitar lactancia materna
< 200	AZT 250-300 VO c/12 hr + 3TC (150 mg VO c/12 hr) + LPV/r (400/100 mg VO c/12 hr)			Continuar Tx ARV y canalizar a servicio a especializado de Adultos
Identificación o sospecha de la infección por VIH en Trabajo de parto	AZT 250-300 VO c/12 hr + 3TC (150 mg VO c/12 hr) + LPV/r (400/100 mg VO c/12 hr) hasta la evaluación viroológica e inmunológica post-parto		AZT a 4 mg/kg/ 12 hr+ 3TC 2 mg/kg/ c /12 hr + LPV/r** a partir de la 6a hora de vida por 4 semanas	Evitar lactancia materna

*Si el recién nacido es < 34 semanas de gestación iniciar dosis de 1.5 mg/kg/6 hr y se ajustará a 2 mg/kg/6hr al cumplir 14 días de vida.

* En caso de que la madre no complete al menos 4 semanas de tratamiento ARV, el tratamiento del niño debe ser triple esquema por 4 semanas (seguir segunda recomendación).

La combinación AZT/3TC en tableta única es recomendada por su facilidad de administración y favorece el apego al tratamiento.

** No existe evidencia suficiente del beneficio y de los efectos secundarios en el recién nacido.

Tabla 27
Recomendaciones del Manejo ARV en
Embarazadas con Tratamiento Previo

ESTADO CLÍNICO	TIEMPO DE GESTACIÓN	MANEJO DE LA EMBARAZADA	MANEJO DEL RECIÉN NACIDO
Tratamiento	1er trimestre	Suspender tratamiento ARV si CD4 es >200. Reiniciarlo en el 2do trimestre si CV < 50 copias/ml ajustar esquema en caso de falla virológica evitando usar ARV de riesgo. Si CD4 < 200 continuar TARAA si CV < 50 excepto si el tratamiento incluye EFV, en caso de falla virológica ajustar esquema. (asesoría con servicios especializados)**	AZT a 4 mg/kg/c 12 hr + 3TC 2 mg/kg /c 12 hr a partir de la 6a hora de vida por 7 días. Si hay intolerancia a VO iniciar AZT / 1.5 mg/kg/IV /6hr. *
	2do y 3er trimestre	Continuar con el esquema establecido si la CV es < 50 copias/ml o cambiar si hay evidencia de falla evitando usar ARV de riesgo (asesoría con servicios especializados) **	
Tratamiento continuado	1er trimestre	Si CD4 es > 350 no iniciar tratamiento. Si CD4 es <350 iniciar tratamiento de acuerdo a la tabla previa y historia previa de ARV y fármacos de riesgo.	
	2do y 3er trimestre	Iniciar tratamiento ARV de acuerdo a historia de uso de ARV evitando aquellos de riesgo (asesoría con servicios especializados) **	Eliminado:
	Posterior semana 36 de gestación -con o sin trabajo de parto -	De no conocer historial previo de tratamiento recomienda: AZT 250-300 VO c/12 hr + ABC (300 mg VO c/12 hr) + LPV/r (400/100 mg VO c/12 hr) hasta la evaluación virológica e inmunológica postparto. Programar cesárea electiva de ser posible	AZT a 4 mg/kg/c 12 hr + 3TC 2 mg/kg/12 hr + LPV/r & a partir de la 6a hora de vida por 4 semanas

* Si el recién nacido es < 34 semanas de gestación se iniciara a dosis de 1.5 mg/kg/6 hr y se ajustara a 2 mg/kg/6 hr al cumplir 14 días de vida.

+ Los ARV que tienen riesgo potencial de teratogenicidad son: Zalcitabina, Delavirdine, Efavirenz e Hidroxiurea.

** La elección del tratamiento en estos casos debe hacerse de acuerdo a los lineamientos del tratamiento de rescate especificados en los capítulos 2.4 y 2.5 de esta Guía.

& No existe evidencia suficiente del beneficio y de los efectos secundarios en el recién nacido.

4.2 Lactancia

La lactancia materna para los hijos de las mujeres que viven con el VIH/SIDA, es una importante fuente de transmisión del virus. Alrededor de 15 a 25% de los hijos de mujeres que viven con el VIH serán infectados durante el embarazo o el parto, y un 5 a 20% podrían ser infectados durante la lactancia.

- Factores que facilitan la transmisión del VIH durante la lactancia materna son:
 - Mastitis.
 - Candidiasis bucal en el lactante.
 - Período prolongado de lactancia más allá de seis meses y hasta por dos años.
 - Alimentación mixta (la cual favorece la inflamación intestinal, diarrea y facilita la transmisión del VIH). La lactancia materna exclusiva reduce significativamente el riesgo de contraer infección por el VIH al conservar la integridad de la pared intestinal, sumado a la incorporación de anticuerpos de origen materno que protegen al niño contra infecciones.

- Recomendaciones para la lactancia materna en mujeres infectadas por el VIH:
 - Evitar la lactancia materna y usar fórmula.
 - En caso de que no poder sustituir la lactancia materna:
 - Extraer la leche materna y hervirla durante al menos 5 minutos,
 - Utilizar la leche de nodrizas sanas.

5

Abordaje de Otras Infecciones en Personas que Viven con el VIH/SIDA

5.1 Profilaxis de las IO y Vacunación en Personas que Viven con el VIH/SIDA

Profilaxis de las IO

Durante la primera década de la infección por el VIH/SIDA la primera causa de morbi-mortalidad fueron las infecciones oportunistas.

El deterioro de la función de los CD4 continúa siendo el marcador que permite conocer el grado de daño inmunológico y la posibilidad de que la persona se vea afectada por determinado tipo de infecciones, por lo cual se les ha denominado infecciones oportunistas (IO); asimismo, la zona geográfica ha contribuido a que algunos tipos de infecciones pueda ser más frecuente en ciertos grupos.

El uso de medicamentos utilizados para la profilaxis de la IO ha permitido que las personas que viven con el VIH/SIDA presenten menos cuadros de dichas infecciones, así como mejora en la calidad de vida y un menor deterioro.

El inicio de TARAA a partir de 1996 cambio la frecuencia de las IO en las personas que viven con el VIH como resultado de la restauración de la función inmune y como consecuencia la disminución aún mayor de la mortalidad y en algunos casos ha permitido suspender la profilaxis.

A partir de 1995 se han desarrollado guías para la prevención de las IO las cuales se deben adaptar a la situación y condiciones de la población donde se lleva a cabo la intervención.

Los principios de la terapia profiláctica se basa en:

- 1) Prevenir a la persona que vive con el VIH/SIDA de la exposición del agente etiológico de la infección.
- 2) Prevenir el primer episodio de la enfermedad.
- 3) Prevenir la recurrencia de la enfermedad.

El sistema de clasificación se basa en la fuerza de la recomendación para prevenir la IO y la calidad de la fuente recomendada para hacer esta prevención, para lo

que a nivel internacional se utiliza un sistema de clasificación que se basa en letras y numerales, las primeras indican la fuerza de asociación de la profilaxis y los numerales de que estudios provienen.

Las Tablas 20 y 21 muestran la dosis utilizada para prevenir los episodios iniciales en adolescentes y adultos infectados con el VIH, así como la profilaxis secundaria de las principales IO.

Tabla 28
Sistema de Recomendación y Calidad para la Profilaxis

ÍNDICE	FUERZA DE RECOMENDACIÓN
A	Existe fuerte evidencia del beneficio que se obtiene al recomendarlo. SIEMPRE DEBE OFRECERSE
B	Existe moderada evidencia de su utilidad, poca evidencia clínica. DEBE SER OFRECIDA.
C	La evidencia de la eficacia tiene insuficiente soporte para recomendarla y costo elevado de las terapias alternativas. OPCIONAL
D	Existe moderada evidencia o falta de eficacia o soporte para recomendarla. GENERALMENTE NO DEBE SER OFRECIDA.
E	Existe evidencia suficiente para no recomendarla. NUNCA DEBE SER OFRECIDA
ÍNDICE	CALIDAD DE LA EVIDENCIA QUE SOPORTA LA RECOMENDACION
I	Evidencia por b menos de un estudio aleatorizado controlado.
II	Evidencia por lo menos de un estudio clínico no controlado, cohorte, o estudio de casos y controles
III	La evidencia proviene de las opiniones de la experiencia de expertos, comités y reportes.

Tabla 29
Profilaxis Primaria de las IO

ENFERMEDAD	INDICACIONES	POSOLOGÍA	ALTERNATIVAS	COMENTARIOS
FUERTEMENTE RECOMENDADAS				
Neumonía por <i>P. carinii</i>	Iniciar profilaxis: linfocitos CD4 < 200/ml Evidencia de enfermedad definitiva. Primaria: linfocitos CD4 < 200/ml durante 3 meses Secundaria: linfocitos CD4 < 200/ml durante 6 meses	Trimetoprim/ Sulfametoxazol (TMP/ SMX) 160/800 mg c/24 hr	Alternativas: Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800 mg 3 veces por semana Pentamidina 300 mg 1 una vez al mes en nebulizaciones Dapsona 50 mg 2 c/12 hr ó 100 mg c/24 hr Pirimetamina 75 mg Leucovorin 25 mg c/24 hr	Suspender el tratamiento con CD4 > 200 y CV no detectable más de 6 meses
Tuberculosis	PPD > 5 mm de induración Valorar de acuerdo a la zona endémica	Isoniacida 300 mg/día Piridoxina 50 mg c/24 hr por 12 meses		Alternativas: Rifampicina 600 mg c/24 hr VO Pirazinamida 20 mg c/24 hr VO
Toxoplasmosis	Serología positiva para toxoplasma y CD4 < 100/ml	Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/880 mg c/24 hr VO	Trimetoprim/ Sulfametoxazol 80/400 mg c/24 hr (CIII) Dapsona 50 mg Pirimetamina 50 mg Leucovorin 25 mg c/24 hr VO	
Complejo <i>Micobacterium avium</i>	Linfocitos CD4 < 50/ml	Azitromicina 1,200 mg una vez a la semana (AI) Clarithromicina 500 mg (AI) c/12 hr VO	Azitromicina 1,200 mg (CI) c/24 hr VO	
GENERALMENTE RECOMENDADA				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Linfocitos CD4 > 200/ml	Vacuna polivalente 0.5 ml intramuscular (BII)	Ninguna	Ninguna
Hepatitis B	Todos los usuarios VIH negativos susceptibles	Vacuna de hepatitis en 3 dosis (BII)	Ninguna	
Virus de Influenza	Todos los usuarios en forma anual	Vacuna inactiva trivalente 0.5 ml intramuscular dosis única (BIII)	Rimantadina 100 mg VO dos veces al día (CIII) Amantadina 100 mg c/12 hr VO	

Hepatitis A	Todos los usuarios negativos a hepatitis A, todos los usuarios con hepatopatía crónica por hepatitis B y C	Vacuna de hepatitis A dos dosis (BIII)	Ninguna
EVIDENCIA DE MEJORÍA NO INDICADA DE RUTINA			
Bacterias	En caso de neutropenia	Factor estimulador de colonias de granulocitos 5-10 ml subcutáneo c/24 hr de 24 semanas	Ninguna
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Linfocitos CD4 < 50/ml	Fluconazol 100-200 mg VO c/24 hr (CI)	Itraconazol 200 mg c/24 hr VO (CIII)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Linfocitos CD4 < 100/ml y áreas endémicas	Itraconazol 200 mg c/24 hr VO (CI)	

Tabla 30
Profilaxis Secundaria de las IO

Comentario [LMPS1]: Revisar BIEN toda indicación tabla mal hecha

Comentario [LMPS2]: Juan Sierra revisara tablas 29 y 30

Eliminado: g

Eliminado: f
 Leucovorin 10-25 mg c/24 hr VO

Eliminado: G

Eliminado: 5-6 mg/

ENFERMEDAD	INDICACIONES	MEDICAMENTO	ALTERNATIVA	COMENTARIOS
RECOMENDADAS COMO ESTÁNDAR				
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (antes <i>carinii</i>)	Neumonía por <i>P. jirovecii</i> previa	Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800 mg c/24 hr VO (A1)	Dapsona 100 mg c/24 hr VO	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Encefalitis por toxoplasmosis previa	Pirimetamina 25-50 mg c/24 hrs + Clindamicina 300 mg c/6 hrs c/24 hr VO + Ac folínico 10 mg c/24 hrs (A1)	Clindamicina 300-450 mg c/6 hr VO + Trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 c/24 hrs + Leucovorin 10-25 mg c/24 hr VO (BI) Pirimetamina 25 mg c/24 hr VO Leucovorin 10 mg c/24 hr VO	
Citomegalovirus	Enfermedad previa	<u>Valganciclovir 900 mg VO c/24 hr</u>	Cidofovir 5 mg/kg IV con Probenecid 2 gr por 3 horas antes del uso seguido de 1 gr después de la dosis	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Enfermedad documentada	Fluconazol 200 mg c/24 hr VO	Anfotericina B 0.6-1 mg/kg IV 1 vez por semana a 3 veces por semana (A1) Itraconazol 200 (BI) c /24 hr VO	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Enfermedad documentada	Itraconazol 200 mg (A1) 200 mg c/12 hr VO	Anfotericina B 1 mg/kg IV una vez por semana (A1)	
<i>Coccidioides immitis</i>	Enfermedad documentada	Fluconazol 400 mg oral (AII) c/24 hr VO	Anfotericina B 1 mg/kg IV una vez por semana (A1) Itraconazol 200 mg (AII) c /12 hr VO	
<i>Salmonella sp</i>	Bacteremias	Ciprofloxacina 500 mg (BII) c/12 hr VO	Valoración para uso de otro antibiótico	
RECOMENDADA SÓLO EN CASO DE RECAÍDAS O EPISODIOS FRECUENTES				
Virus Herpes simple	Cuadros recurrentes	Aciclovir 200 mg c/8 hr VO ó 400 mg (A1) c/12 hr VO	Valaciclovir 500 mg c/12 hr VO (CIII)	
<i>Candida</i> orofaríngea y vaginal	Fluconazol 100-200 mg c/24 hr VO			
<i>Candida</i> esofágica	Cuadros frecuentes o recaídas	Fluconazol 100-200 (BI) c/24 hr VO		

Vacunación en las Personas que Viven con el VIH/SIDA

El uso de vacunas en la población general ha disminuido la morbi-mortalidad de algunas enfermedades infecciosas en las personas que viven con el VIH/SIDA son más susceptibles a estas enfermedades, por lo que debe considerarse la aplicación de vacunas tomando en cuenta los siguientes puntos:

- Edad
- Estado de inmunosupresión
- Si el producto biológico proviene de bacterias o virus atenuados, muertos o es producto de la ingeniería genética

La administración de vacunas con virus o bacterias atenuadas están contraindicadas en personas que viven con el VIH/SIDA con inmunosupresión severa, tal es el caso de la vacuna BCG y la vacuna para sarampión, no obstante las personas con infección asintomática deben vacunarse contra el sarampión (sola o en combinación con rubeola) ante el riesgo de complicaciones mortales por la enfermedad.

El uso de vacunas en las personas que viven con el VIH/SIDA puede causar elevación de la CV en forma transitoria. El esquema de vacunación para los niños seguirá las recomendaciones internacionales y la disponibilidad de la vacuna, así como las especificaciones de esta población. De acuerdo a la siguiente información de vacunación propuesta.

VACUNA	Nacimiento	1 mes	2 Meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses
Hepatitis B	VHB	VHB	VHB						VHB
Difteria, tosferina, tétanos			DPT	DPT	DPT		DPT		
Haemophilus influenzae tipo B			Hib	Hib	Hib	Hib			
Poliovirus inactivada			PVI	PVI	PVI				
Sarampión, paperas y rubeola					SPR				
Varicela					Varicela				
Antineumocócica						VPc			
Influenza			VPc	VPc	VPc	Anualmente			
Tuberculosis									
Hepatitis A		Valorar de acuerdo a la zona endémica							

La vacuna para hepatitis B será aplicada siempre y cuando los niños sean hijos de madres con antígeno de superficie negativo (AgS_B -), la última dosis será administrada mínimo a los 24 meses.

 Revacunaciones

El esquema de vacunación para las personas que viven con el VIH/SIDA es el propuesto en la tabla 31, considerando en todos los casos que no exista IO activa e independiente de que se encuentre tomando tratamiento ARV.

Tabla 31

Vacunación Recomendada en el Adulto con Infección por el VIH/SIDA

VACUNA	INFECCIÓN POR VIH/SIDA	
	ETAPAS TEMPRANAS O ASINTOMÁTICAS	SINTOMÁTICOS
Hepatitis A	Si	Si
Hepatitis B	Si	Si
Anti Neumocócica	Si	Si
Influenza	Si	Si

En personas inmunosuprimidas pueden presentarse algunas enfermedades a pesar de haber recibido la vacunación, por lo que es necesaria la administración de gammaglobulina específica para atenuar o disminuir los síntomas de la enfermedad. Tal es el caso de las personas con exposición a hepatitis A y sarampión en la que esta indicada la administración de gammaglobulina en las dos semanas posteriores al contacto del caso de sarampión. En los casos de exposición al bacilo tetánico en personas que no hayan recibido esquemas completos incluyendo las revacunaciones cada 10 años debe administrarse gammaglobulina hiperinmune dentro de los primeros seis días posteriores a la exposición.

5.2 Tratamiento en Personas que Viven con el VIH/SIDA Co-Infectados con los Virus de las Hepatitis B y C

La frecuencia de coinfección entre el VIH y los Virus de las Hepatitis B y C, así como el elevado número de personas que en la era de TARAA fallecen por daño hepático ha cambiado la idea de estas infecciones virales como un simple evento concomitante al cual se le prestaba poca atención a una evidente necesidad de tratamiento de estas patologías con el objeto de evitar el daño hepático crónico, el desarrollo de cirrosis y disminuir la frecuencia de toxicidad asociada al tratamiento ARV.

5.2.1 Coinfección de VIH y Hepatitis C

Las grandes epidemias del VIH y del virus de hepatitis C (VHC) coinciden temporalmente en la historia reciente de la humanidad. Si a este hecho aunamos que las vías de transmisión son compartidas, no es de llamar la atención que la coinfección por ambos virus sea frecuente, en personas con prácticas de riesgo.

En forma general, 5 a 40% de las personas que viven con el VIH/SIDA están co-infectados con VHC, sin embargo, cuando se analizan únicamente aquellas personas adictas a drogas IV o hemofílicos, la frecuencia se eleva hasta 90%.

Ambos virus pueden ser transmitidos por vías semejantes sin embargo, la eficiencia de transmisión difiere para cada una de las diferentes rutas. VHC es aproximadamente 10 veces más infeccioso mediante exposición a sangre (percutánea), mientras que la transmisión sexual del VHC es menos eficiente, habiéndose encontrado en 3% por año en parejas heterosexuales comparada con 13% para VIH. Finalmente la transmisión perinatal es menos frecuente en VHC (2 a 5%) que en VIH (20 a 30% sin tratamiento).

En México, la prevalencia de VHC en población general es menor del 1%. La frecuencia de coinfección con VIH no es adecuadamente conocida pero parece ser muy baja (2.9% de los usuarios con VIH) y se ha reportado más alta en áreas donde el uso de drogas IV es frecuente, especialmente en la frontera norte.

El aumento de sobrevida de las personas que viven con el VIH/SIDA en la era del TARAA, así como la desaparición de algunas IO y neoplasias asociadas han cambiado las causas de morbi-mortalidad. En los países desarrollados es ahora la hepatopatía crónica asociada a infección por VHC la causa más frecuente de muerte en personas que viven con el VIH/SIDA, razón por la cual la coinfección se ha convertido en una de las patologías más estudiadas (1).

5.2.1.1 FISIOPATOGENIA DE LA COINFECCIÓN VIH Y VHC

La coinfección VIH y VHC cambia el curso de las dos patologías cuando están separadas. Se puede afirmar que la infección por VIH acelera la progresión de la infección por VHC, mientras que la infección por VHC puede acelerar en ciertas circunstancias la progresión del VIH a SIDA.

El curso de la infección por VHC en personas que viven con el VIH/SIDA es más acelerado con un desarrollo incrementado de fibrosis, y un riesgo más elevado de cirrosis y de enfermedad hepática terminal. Las CV del VHC son en promedio diez veces mayores en personas que viven con el VIH/SIDA que en su ausencia, mientras que la insuficiencia hepática es seis veces mayor en los casos de coinfección. Como consecuencia de lo anterior la tasa de transmisión perinatal de VHC se incrementa cuando la embarazada tiene coinfección con VIH.

El efecto de la infección por VHC en la infección por VIH es menos categórico que el primero. El estado de activación inmune permanente ocasionado por la infección por VHC puede actuar deletereamente en personas con VIH, favoreciendo la transcripción de VIH en células infectadas y una rápida destrucción de CD4. Por otra parte, la recuperación inmune vista después de TARAA puede verse limitada en personas coinfectadas como resultado de los mismos mecanismos o a través de la infección de células del sistema inmune por el VHC.

Los estudios clínicos que han examinado la influencia de la infección por VHC en la progresión a enfermedad por VIH han mostrado resultados contradictorios. En la cohorte Suiza las personas coinfectados progresan más rápidamente a SIDA, que los no infectados por VHC. Por otra parte la supervivencia de personas con VIH es menor en casos de infección por VHC con CV altas.

El VHC puede afectar la enfermedad por VIH y la respuesta al tratamiento mediante efectos indirectos, como la suspensión de TARAA que ocurre como consecuencia de los efectos tóxicos en personas coinfectados.

5.2.1.2 EVALUACIÓN DEL INDIVIDUO COINFECTADO PRETRATAMIENTO

Las personas que viven con el VIH/SIDA deben ser evaluadas con serología para VHC y en caso de ser positivo determinar el genotipo del virus C y la CV, ya que estos tienen relación importante con el pronóstico y la respuesta a tratamiento.

En el caso de usuarios infectados con VIH con inmunosupresión avanzada es posible encontrar anticuerpos para VHC negativos con determinación de ARN para VHC positiva, razón por la cual se sugiere que en caso de existir elevación persistente de aminotransferasas en personas con VIH, se realice una determinación cuantitativa de ARN de VHC en plasma o CV.

Todas las personas coinfectadas con elevación de aminotransferasas y con evidencia de replicación viral de VHC deben ser considerados para tratamiento anti-VHC, tomando en cuenta el elevado riesgo de progresión a hepatopatía crónica y de toxicidad al inicio de TARAA. En vista de que la respuesta a la terapia anti-VHC es dependiente de las cuentas de CD4, sólo debe ser prescrito cuando los niveles son iguales o mayores de 350 células/ml que es el límite que la mayoría de las guías nacionales e internacionales establece para el comienzo de la utilización del TARAA.

El tratamiento para la hepatitis C debe darse antes del tratamiento ARV. En personas con 200 a 350 CD4 el tratamiento debe individualizarse de acuerdo a la condición de longevidad de la infección por VHC, la gravedad de la infección hepática y los predictores de la respuesta al tratamiento. En usuarios con < 200 CD4 se recomienda diferirlo evitando incrementar el riesgo de IO con el tratamiento anti-VHC.

Las personas con cifras < 350 CD4 deben primero recibir TARAA y cuando el VIH este en control y las cifras de CD4 se hayan elevado al menos por arriba de 200, valorar el tratamiento anti-VHC. Aún cuando la CV de VIH sea > 50,000 copias/ml, se usa cada vez menos como marcador de inicio de tratamiento, ARV, cuando estos valores se presentan junto con cuentas de CD4 >350 CD4 se debe evaluar qué es más benéfico si el tratamiento ARV o el tratamiento anti-VHC.

En casos de personas con aminotransferasas normales, sólo se recomienda tratamiento cuando la biopsia hepática presenta fibrosis clínicamente relevante (F2

o mayor). Con respecto a la biopsia, la histología permite estadificar el daño hepático y predecir el desarrollo temporal de cirrosis, descartando al mismo tiempo otras patologías como esteatosis, daño hepático por alcohol, etc. Sin embargo el valor de una biopsia en el usuario coinfectado es para algunos autores controversial. Es evidente que la tasa de fibrosis en las personas coinfectados es mucho mayor que en los mono infectados con VHC y por lo tanto la prioridad de la terapia siempre estaría justificada. Prácticamente la mitad de las personas coinfectadas desarrollan cirrosis en forma no esperada, siendo la duración de la infección por VHC el factor predictor más importante.

El grupo de expertos considera que el mal pronóstico y mala respuesta de la infección por VHC en personas que viven con el VIH/SIDA sólo justifica el tratamiento en aquellos que lo necesitan histológicamente. Este acercamiento tendría como limitación que la fibrosis avanza rápidamente en los usuarios coinfectados, la biopsia tendría que repetirse cada dos a tres años incrementando la morbilidad. Cuando la información histológica esta disponible y el usuario es portador de un VHC genotipo 1 o 4, el tratamiento puede ser diferido si no hay fibrosis (F0) o si es mínima (F1) y el usuario acepta una nueva biopsia en alrededor de 24 meses. En personas con niveles de aminotransferasas normales se recomienda la biopsia antes de iniciar tratamiento.

5.2.1.3 TRATAMIENTO DE LAS PERSONAS COINFECTADAS

El tratamiento anti-VHC recomendado en personas que viven con el VIH/SIDA y VHC es el mismo que en casos de mono infección con VHC combinando IFN alfa pegilado más ribavirina ya que con este tratamiento se obtiene una respuesta sostenida mayor que con el IFN no pegilado (56 contra 45%). La duración de este tratamiento es de 48 semanas para personas con genotipo 1 y 4 del VHC y de 24 semanas en caso de genotipos 2 y 3. En los usuarios con infección única con VHC el tratamiento debe iniciarse siempre y cuando exista evidencia de replicación viral (por CV) y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático.

Los resultados de los ensayos clínicos con gran número de personas coinfectadas VIH/VHC (ACTG-A5071, APRICOT, and ANRS HCO2-RIBAVIC) han mostrado que la respuesta al tratamiento anti-VHC es menor que en los personas mono infectados, aún con el uso de interferon pegilado mas Ribavirina.

Las respuestas sostenidas globales se encuentran en el rango de 20 a 35%, (40-50% para genotipos 2 y 3 y menos de 25% para genotipos 1 y 4), lo que corresponde a la mitad de la respuesta obtenida en pacientes sólo con VHC.

La respuesta al inicio y al final del tratamiento son igual de bajas y las recurrencias más frecuentes. Estos estudios tienen un gran número de limitantes ya que en general no ofrecen información de pacientes con infección por VIH avanzada (cuenta < 200 CD4) y la posibilidad de una mejor respuesta con dosis más elevadas de Ribavirina.

El posible beneficio de extender la duración de la terapia más allá de lo recomendado debe demostrarse en ensayos clínicos. Las posibles razones de estas bajas tasas de respuesta son variadas, ya que tanto el Interferón como la Ribavirina actúan como inmunomoduladores, los cambios inmunológicos de la infección por VIH pueden tener un efecto negativo en su acción aún en personas con conteos elevados de células CD4 y CV indetectable con el uso de TAARA.

Existe un elevado porcentaje de suspensión de tratamiento (hasta 25%) en los ensayos de usuarios coinfectados, probablemente como efecto de un alto porcentaje de efectos colaterales y por la falta de experiencia de los médicos tratantes para la resolución de los mismos.

El tratamiento del VHC debe ser previo al TARAA (siempre y cuando este NO sea necesario) ya que disminuye el riesgo de mayor morbilidad y mortalidad, así como el de hepatotoxicidad, debido a que la infección por VHC puede impedir la recuperación de la respuesta inmune a TARAA y porque se logra un mejor apego a las terapias por separado.

En personas coinfectadas la tasa de suspensión de TARAA, debido a efectos tóxicos a nivel hepático es más elevada que en controles, lo que apoya la idea de iniciar tratamiento anti-VHC previo a TARAA.

5.2.1.4 FACTORES PRONÓSTICO Y MONITOREO DE LA TERAPIA PARA VHC

Los factores pronósticos más significativos para obtener una respuesta sostenida al tratamiento anti-VHC en usuarios coinfectados con genotipo 2 ó 3 son:

- Baja CV del VHC (< 800,000 copias/ml)
- Ausencia o mínima fibrosis portal
- Sexo femenino
- Menor de 40 años
- Cuenta de > 500 CD4/ml
- CV del VIH indetectable ó < 10,000 copias/ml

Las personas que no han logrado a las 12 semanas llevar la CV de VHC a indetectable o que no la han disminuido en por lo menos dos logaritmos, difícilmente lograrán una respuesta final y sostenida, por lo que debe evaluarse el costo beneficio de continuar el tratamiento, considerando las interacciones con los medicamentos ARV, los efectos tóxicos y la repercusión que el tratamiento combinado tiene en el apego al TARAA.

Los estudios de cinética viral han mostrado que la aclaración de la viremia de VHC con Interferón está retrasada en el contexto de la infección por VIH, hecho que podría poner en duda el suspender el tratamiento si no se logra una reducción de

al menos dos logaritmos a la semana 12; otros datos preliminares sugieren que a pesar de la lenta disminución de la viremia todos los usuarios que logran una respuesta sostenida, tienen una reducción mayor a dos logaritmos a las 12 semanas.

Este retraso en el aclaramiento de la viremia ocasiona que algunos usuarios con una respuesta virológica temprana adecuada pudieran no ser detectables a la semana 24 pero aclarar el virus posteriormente. Este hecho que ocurre en 3% de personas mono infectadas puede ser más alto en personas coinfectadas por lo que suspender el tratamiento a la semana 24 si la CV no es indetectable no es recomendable. Esta fase lenta de aclaramiento pudiera explicar por qué la alta tasa de recurrencias y sugerir que los tratamientos en personas coinfectadas sean más prolongados. En el caso de infecciones por genotipo 3, este hecho parece ser más claro, mientras que las recurrencias en sujetos mono infectados son raras, ocurren hasta en la tercera parte de los casos en personas coinfectadas. Se ha propuesto prolongar el tratamiento a 12 meses en genotipos 2 y 3, lo que está más aceptado y apoyado por resultados de ensayos clínicos que el aumentar a 18 meses en casos de genotipos 1 y 4.

5.2.1.5 TOXICIDAD E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DEL TRATAMIENTO ANTI-VHC EN PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIH/SIDA

Los efectos colaterales del tratamiento anti-VHC llevan a una suspensión de tratamiento en 15% de las personas mono infectadas y a una modificación de dosis en 20 a 25%. Este porcentaje es mayor en las personas coinfectadas con VIH. En el usuario coinfectado el interferón disminuye la cuenta de CD4, generalmente, en el número absoluto más no en el porcentaje que se recupera al suspenderlo.

Las interacciones entre los tratamientos anti-VHC y ARV deben ser considerados para el adecuado manejo y prevención. Dado que la anemia es frecuente con el uso de Ribavirina, la combinación con Zidovudina, que también lo produce, debe ser vigilada. Se recomienda no usarlas juntas si ya ha habido historia de anemia por Zidovudina.

Ribavirina puede aumentar las concentraciones intracelulares de los metabolitos de ddI incrementando los riesgos de toxicidad mitocondrial incluyendo pancreatitis o acidosis láctica, no recomendándose el uso concomitante en personas con daño hepático avanzado en quienes la combinación se ha asociado con descompensación hepática en ocasiones fatal. No se recomienda usar Ribavirina junto con ddI. Asimismo, se ha visto incrementada la toxicidad mitocondrial de Estavudina con Ribavirina aunque en menor grado, exacerbando la lipodistrofia característica de personas con tratamiento ARV.

5.2.1.6 HEPATOTOXICIDAD DE LOS ARV

Es importante considerar la toxicidad hepática de los ARV en usuarios que están coinfectados con VIH. Se ha visto que alteraciones grado 3 o 4 de las enzimas

hepáticas ocurren en 5 a 10% de aquellos que comienzan con tratamiento ARV, siendo el porcentaje mayor en pacientes coinfectados con VHC. Algunos ARV la causan más frecuente que otros tales como Nevirapina y Ritonavir. Este daño puede ocurrir no solo por daño directo, sino por reconstitución inmune con reacción en contra de antígenos de VHC en el hepatocito y por reacciones de hipersensibilidad.

Se recomienda que mientras las aminotransferasas no se eleven más de 10 veces su valor normal (toxicidad grado 4) el tratamiento puede ser continuado con adecuada monitorización.

5.2.2 Coinfección VIH/VHB

La coinfección del VIH con el virus de hepatitis B (VHB) es frecuente, ya que comparten formas similares de transmisión, reportando que 50 a 90% de las personas que viven con el VIH/SIDA tienen evidencia de infección por VHB y que 6 a 10% presentan hepatitis crónica.

La coinfección VIH/VHB modifica la evolución de ambos procesos infecciosos. En la coinfección hay una tasa más alta de cronicidad de la infección por VHB con niveles más altos de replicación, tasa más baja de pérdida espontánea de Ags-HB y una tasa más baja de conversión a anti-AgsHB y anti-Ags-HB. Como consecuencia existe un aumento de la frecuencia de cirrosis en coinfectados, mientras que la mortalidad relacionada a enfermedad hepática es mayor en coinfectados (14.2/1000 personas-año) comparado con aquellos infectados con VHB (0.8/1000 personas-año). Usuarios con cuentas bajas de CD4 están en mayor riesgo de enfermedad hepática. Por otra parte, los bajos niveles de ALT sugieren menos destrucción de hepatocitos asociada a una respuesta inmune deprimida. El efecto contrario, es decir, de la coinfección de VHB sobre la progresión de VIH no está claramente definido. Ajustando por fecha de seroconversión y por cifras de CD4 no se ha encontrado una asociación clara. Las personas que viven con el VIH y coinfección con VHB tienen una supervivencia menor que las personas sólo con SIDA.

El tratamiento en contra del VHB en coinfectados tiene como propósitos lograr supresión de la replicación viral, remisión del proceso inflamatorio y prevenir el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular, siendo las metas normalización de ALT, lograr niveles indetectables de DNA-VHB, aclaramiento de AgsHB y mejoría de los cambios histológicos.

Las indicaciones de tratamiento en usuarios son: Hepatitis B crónica, AgsHB positivo por > 6 meses, DNA VHB en suero > 105 copias/ml, elevación de transaminasas persistente o intermitente y biopsia hepática con actividad necroinflamatoria.

Para el tratamiento de la infección por VHB en coinfectados se ha usado, Interferón, Lamivudina, Adefovir y Tenofovir. Interferon alfa ha mostrado ser efectivo en lograr una supresión de la replicación viral e inducir remisión de hepatitis crónica, sin embargo los datos acerca de su utilidad en personas que viven con el VIH/SIDA son escasos y no concluyentes, presentando menor eficacia que en no coinfectados a dosis de 5 MU diariamente ó 10 MU 3 veces/semana por 16 a 24 semanas. No se ha demostrado una mayor eficacia del Interferón pegilado.

La Lamivudina es útil para inhibir la replicación de VHB, conduce a mejoría en los niveles de ALT y de la histología del hígado. En coinfectados logra inhibición de la replicación viral en 86% de los usuarios tratados. Ocurre resistencia del VHB en 50 a 90% de los coinfectados después de 2 a 4 años (20% por año) a una dosis de 100 mg diarios en no coinfectados y la adecuada para VIH en coinfectados. Adefovir a dosis bajas es útil contra VHB incluso resistente a Lamivudina, mostrando resistencia sólo en 1.6% de los casos, a razón de 10 mg diarios por 48 semanas. Tenofovir es activo contra de VHB y VIH a dosis: de 300 mg diarios al día pero aún existe poca evidencia clínica en el coinfectado.

5.2.2.1 ESCENARIOS PARA TRATAMIENTO

- Si se necesita tratamiento para ambos y no han recibido tratamiento previo: Lamivudina y Tenofovir deben ser activos para ambos y son una excelente combinación de NRTI para el HAART.
- Para la persona que aún no necesita HAART pero tiene hepatitis crónica B, una biopsia hepática es de ayuda para valorar la gravedad. Si el dano es mínimo monitorizar ALT y HCC y si es necesario iniciar tratamiento con IFN pegilado por 16 semanas es una buena opción si CD4 es > 500, ALT es > 2x y HBV DNA es < 2.8 x 10⁷ copias/ml. Aquellos sin estas características o que falla IFN pegilado, pueden ser tratados con Adefovir o con HAART incluyendo Lamivudina y Tenofovir.
- La situación más complicada es cuando una persona ha estado con Lamivudina por años y tiene DNA detectable de HB probablemente con cepas resistentes a Lamivudina. En ese caso si aún tiene Lamivudina, continuarla, hacer biopsia hepática para decidir si se necesita tratamiento para VHB. En caso de necesitarse Adefovir o Tenofovir deben ser añadidos. Se puede usar IFN pegilado pero su efecto en cepas resistentes es incierto.

5.3 Infección por el VIH y Tuberculosis (TB)

5.3.1 ANTECEDENTES

La coinfección VIH más TB es una parte importante del total de la epidemia de VIH/SIDA. TB es una causa importante de muerte y morbilidad en personas que viven con el VIH/SIDA. En el 2000 se estimaba que un tercio de los 36.1 millones de personas viviendo con el VIH estaban coinfectadas por *M. tuberculosis*

La infección latente por TB en la población general de México es de cuando menos el 50% de acuerdo a encuestas tuberculínicas.

La infección por el VIH es un factor de alto riesgo para tuberculosis. Al realizarse el diagnóstico de tuberculosis en cualquiera de sus formas, en una persona que vive con el VIH/SIDA debe ser considerado como caso de SIDA de acuerdo a la NOM-010-SSA2-1993, para la prevención y control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

La infección por el VIH conduce a una progresiva inmunodeficiencia y descenso en los CD4, así como alteración en la producción de citocinas como es el caso del Interferón gamma, incrementando la susceptibilidad a las infecciones, incluyendo TB en su forma de reinfección o reactivación a TB activa. Además pone en riesgo a la población general al favorecer la transmisión de TB. Las personas que viven con el VIH/SIDA con PPD+ tienen un riesgo acumulado de presentar TB activa en la mitad de esta población y tienen un riesgo anual de 10% de presentar TB.

Abordaje del Usuario con Coinfección VIH/TB

Las personas que viven con el VIH/SIDA deben ser sometidas a una prueba de PPD y evaluadas de acuerdo al resultado.

En los usuarios PPD positivos (induración de >0.5cm) se debe investigar la presencia de TB activa mediante radiografía de tórax, baciloscopias y cultivo para mycobacterias con toma de muestras adecuadas, siempre que sea posible, y evaluar la sintomatología relacionada a TB.

Cuando la prueba de PPD sea negativa, la cuenta de CD4 < 200 células/ml y presente alteraciones en la radiografía de tórax deben ser referidos al especialista para establecer el diagnóstico.

A mayor nivel de CD4 el patrón clínico del VIH relacionado a TB es típico, pero conforme la infección progresa y los CD4 declinan en número y función, las manifestaciones clínicas y radiológicas se tornan cada vez más atípicas, como es la cada vez menor frecuencia de lesiones granulomatosas y por ende cambian las imágenes en las radiografías de tórax, así como rara vez se aprecia cavitación o con frecuente presencia de linfadenopatía mediastinal manifestada por ensanchamiento mediastinal, con o sin derrame pleural o incluso presentar un patrón radiológico normal.

TB Pulmonar del Adulto

Aún en personas que viven con el VIH/SIDA, la forma pulmonar es la más frecuente y la presentación depende del grado de inmunodepresión. El cuadro clínico, tinciones de BAAR, y radiografía de tórax frecuentemente cambian en el estado temprano y tardío por el VIH.

Es difícil distinguir entre TB y otras etiologías. Es importante asegurar la calidad de la microscopía de las tinciones.

El esputo debe obtenerse espontáneamente (30 a 50% de sensibilidad) o por lavado bronquial (80 a 90% de sensibilidad). La sensibilidad diagnóstica de la punción de ganglios es de alrededor de un 90%. Es indispensable efectuar cultivos para la identificación de la especie de mycobacteria y obtener la droga sensibilidad a fármacos antituberculosos, ya que estos pacientes también frecuentemente presentan infección por MAC.

TB Extra-Pulmonar del Adulto

La enfermedad extrapulmonar y diseminada es más frecuente con niveles bajos de CD4 debido a que el sistema inmune es incapaz de prevenir el crecimiento y desarrollo de *M.tuberculosis*. Las localizaciones más comunes son: derrame pleural, linfadenopatía, enfermedad pericárdica, meningitis y diseminación miliar. El cuadro clínico a veces recuerda un cuadro post-primario y primario.

Tratamiento de TB en Personas que Viven con el VIH/SIDA

Los mismos criterios determinan las categorías diagnósticas para personas con TB independientemente de su status por VIH. Así las personas con VIH infectadas recientemente por TB Categoría I deben ser tratadas con los mismos criterios; así como si tienen BAAR positivo o BAAR negativo en esputo pero extensa afectación parenquimatosa o aún más en las formas de TB extrapulmonar.

Generalmente, el tratamiento de TB es el mismo que para personas no infectadas por el VIH.

Los esquemas de tratamiento incluyen una fase inicial de dos meses con Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida más Etambutol o Estreptomina, seguida de una fase de continuación de al menos cuatro meses con Isoniacida más Rifampicina (ver Tabla 32) en un esquema TAES, es decir, la administración bucal del medicamento es bajo supervisión directa del personal de salud.

Tabla 32
Tratamiento Primario Acortado Estrictamente Supervisado

FASE INTENSIVA	COMBINACIÓN FIJA MÁS ETAMBUTOL O ESTREPTOMICINA	MEDICAMENTOS SEPARADOS
Fármacos Rifampicina (R) Isoniazida (H) Pirazinamida (Z)	Diario o de lunes a sábado hasta completar al menos 60 dosis Administración en una toma 4 grageas juntas si el peso es mayor o igual de 50 kg y < 50 kg 3 grageas Presentación por gragea: 150 mg 75 mg 400 mg	Diario o de lunes a sábado hasta completar al menos 60 dosis Administración en una toma (R 600 mg, H 300 mg, Z 1500-2000 mg, E 1200 mg, S 750 mg) > 50 kg Presentación separada: 300 mg cápsulas 100 mg tabletas 500 mg tabletas
Etambutol (E) o bien Estreptomicina (S)	400 mg tabletas 500 y 1000 mg (ámpulas)	400 mg tabletas 500 y 1000 mg (ámpulas)
Fase de sostén	Intermitente, 3 veces por semana, lunes, miércoles y viernes, hasta completar 45 dosis (4 cápsulas juntas si el peso es > 50 kg)	Intermitente, 3 veces por semana, lunes, miércoles y viernes, hasta completar 45 dosis (H 800 mg, R 600 mg juntas si el peso es > 50 kg)
Fármacos Isoniazida (H) Rifampicina (R)	Presentación por cada cápsula: 200 mg 150 mg	Presentación separada: 100 mg tabletas 300 mg cápsulas

Nota: En personas que pesen menos de 50 kg las dosis serán por kilogramo de peso, en dosis máxima y con fármacos en presentación separada, como se indica en la tabla.

En todos los usuarios con tuberculosis del sistema nervioso central, miliar (diseminada), u ósea, el tratamiento debe ser administrado durante 12 a 18 meses aproximadamente, dividido en dos etapas: fase intensiva, 2 meses (diario o de lunes a sábado con HRZE); y fase de sostén, 10 a 16 meses (intermitente, 3 veces a la semana, con HR), el tratamiento puede modificarse en tiempo y forma de acuerdo al especialista en enfermedades infecciosas.

Respuesta de los Coinfectados por VIH/TB al Tratamiento de TB

CURSO CLÍNICO DURANTE EL TRATAMIENTO A TB

Otras infecciones o situaciones asociadas como neumonía o diarrea contribuyen a elevar la morbi-mortalidad en personas que viven con el VIH/SIDA tratadas para TB activa.

FATALIDAD EN LOS CASOS

En las personas que viven con el VIH/SIDA con esputo positivo la mortalidad se incrementa pero aún más en aquellos con TB y esputo negativo (presentación miliar), tal vez reflejando su mayor grado de inmunosupresión.

RESPUESTA EN SOBREVIVIENTES

Varios estudios indican que la respuesta a seis meses de tratamiento basado en Rifampicina, demuestra la misma respuesta de personas no infectadas que en infectadas con el VIH. Hay menos información para ocho meses en TB/VIH. Sin embargo aquellos regímenes que no contienen Rifampicina en la fase de continuación han sido asociados a un mayor riesgo de falla o recaída. Ejemplo: HAIN y Etambutol.

Recurrencia de TB Después de Completar el Tratamiento

La frecuencia de recurrencia después de completar un curso de quimioterapia es más alta en personas que viven con el VIH/SIDA.

De acuerdo a la NOM-010-SSA2-1993 la profilaxis postratamiento (con HAIN) debe continuarse por un año y así puede disminuir el riesgo de recurrencia por TB, aunque esta medida, no prolonga la sobrevida.

Sin embargo la tendencia mundial es recomendar vigilancia estrecha de los usuarios, especialmente durante el primer año postratamiento, ya que las recaídas son más frecuentes en esta etapa.

Necesidad de Reducir la Transmisión de TB Nosocomial

El personal de salud en clínicas y Hospitales donde la prevalencia por VIH es similar a la de la población general está en riesgo de adquirir TB.

La susceptibilidad en personas que viven con el VIH/SIDA es mayor para adquirir la infección por TB, por lo que se deben tomar medidas para prevenir la transmisión en personal de salud y usuarios inmunocomprometidos, como aislar a los usuarios bacilíferos de preferencia en cuartos de presión negativa, y uso de cubrebocas.

Consentimiento Informado para Prueba de VIH en Personas Infectadas por TB

En países como México, debe buscarse siempre el VIH en personas con TB activa, esta práctica tiene las siguientes ventajas:

- Conocer su estado serológico y pronóstico
- Mejorar el diagnóstico y manejo de otras infecciones asociadas
- Evitar ARV que interactúan con el tratamiento para TB
- Adopción de medidas preventivas
- Oportunidad de recibir profilaxis para IO (Trimetoprim/Sulfametoxazol)
- Iniciar oportunamente TARAA

Interacciones de Fármacos

La Rifampicina estimula la actividad de la enzima hepática citocromo P450 que metaboliza a los IP e ITRNN, lo que conduce a una reducción de los niveles de estos ARV y pueden afectar los niveles séricos de Rifampicina, cuya administración simultánea afecta la efectividad del TARAA o del tratamiento anti-TB.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Ocasionalmente, personas que viven con VIH/TB pueden presentar exacerbaciones de los síntomas, signos o manifestaciones radiográficas de TB después de empezar el tratamiento. Esta reacción paradójica se debe a la reconstitución inmune y es mucho más frecuente cuando existe la administración simultánea de TARAA y medicamentos antituberculosos. Signos y síntomas de este síndrome de reconstitución inmune pueden presentarse como fiebre alta, linfadenopatía, lesiones en SNC expandidas y empeoramiento de la imagen en la radiografía de tórax.

Este diagnóstico sólo debe hacerse después de una cuidadosa evaluación que excluya otras etiologías, especialmente falla al tratamiento de TB.

Si la reacción es severa se puede dar prednisona 1 a 2 mg/kg por una o dos semanas y después gradualmente disminuir las dosis.

La Isoniacida puede producir neuropatía periférica al igual que los ITRAN por lo que se debe evitar su administración simultánea.

Tratamiento Conjunto del VIH/SIDA y TB

En personas que viven con el VIH/SIDA y TB la prioridad es tratar la TB, pero en los casos de usuarios que presenten < 50 CD4 y situación clínica deteriorada, es posible establecer las terapias simultáneamente.

RECOMENDACIONES (orden decreciente)

- Diferir TAARA hasta que el tratamiento para TB se haya completado (al menos seis meses).
- Diferir TAARA hasta que finalice la fase inicial del tratamiento para TB (dos meses) y utilizar Rifampicina e Isoniazida o menos preferentemente Etambutol e Isoniazida +/- Pirazinamida.
- Tratar TB con un régimen que contenga Rifampicina y utilizar Efavirenz más 2 ITRAN (por ejemplo: AZT, 3TC, EFV o bien D4T, 3TC, EFV).

Tuberculosis Fármaco Resistente en VIH

Se deben seguir las guías de fármacoresistencia en tuberculosis, y sospechase fármacoresistencia en toda persona con tuberculosis que curse con recaída, múltiples abandonos y fracaso a un esquema de re-tratamiento primario.

En la TBMFR se debe demostrar por cultivo la presencia de bacterias resistentes a Isoniazida y Rifampicina en forma simultánea, independientemente de la resistencia concomitante a otros fármacos.

El re-tratamiento se efectúa con medicamentos de segunda línea. Todos los casos deben ser evaluados por el Comité Estatal de Fármaco Resistencia (COEFAR).

6

Bibliografía

Capítulo 2

Subcapítulo 2.1

- 1) Anastos K, Gange SJ, Lau B, et al. Association of race and gender with HIV-1 RNA levels and immunologic progression. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000 24(3):218-26.
- 2) Bush CE, Donovan RM, Markowitz N, et al. Gender Is not a factor in serum human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in patients with viremia. *J Clin Microbiol*, 1996. 34(4):970-2.
- 3) Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-Term CD4+ T-Cell Response to Highly Active Antiretroviral Therapy According to Baseline CD4+T-Cell Count. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 36(2):702-13.
- 4) Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents U:S: Department of Health and Human Services (DHHS) Octubre 29,2004, disponible en el sitio web: www.AIDSinfo.nih.gov
- 5) Junghans C, Ledergerber B, Chan P, et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 1999.353(9152):589.
- 6) Kalish LA, Collier AC, Flanigan TP, Kumar PN. Plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1RNA load in men and women with advanced HIV-1 disease. *J Infect Dis*, 2000. 182(2):603-6.
- 7) Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIVinfected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *N Engl J Med*, 1996.335(15):1091-8.
- 8) Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, et al. Prognosis in HIV -1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, 1996. 272(5265):1167-70.
- 9) Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, 1997. 126(12):946-54.
- 10) Moroni M. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. ICONA Study Group. Italian cohort of HIV-1 positive individuals. *Lancet*, 1999. 353(9152):589-90.
- 11) Moore RD, Cheever L, Keruly JC, Chaisson RE. Lack of sex difference in CD4 to HIV-1 RNA viral load ratio [letter]. *Lancet*, 1999. 353(9151):463-4.

- 12) O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med*, 1996. 334(7):426-31.
- 13) Pallella F, Knoll M, Chmiel J et al. Lower mortality in ambulatory HIV infected patients who initiate antiretroviral therapy at higher CD4 cell counts. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Feb. 24-28, 2002. Seattle Washington. Abst. 13.
- 14) Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS*, 2004.18(1):51-8.
- 15) Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*, 1999. 13(14):1873-80.
- 16) Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, et al. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis* 1999. 180(3):666-72.
- 17) Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, et al. Initial Plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med*, 2001. 344(10):720-5.
- 18) Webber MP, Schoenbaum EE, Gourevitch MN, et al. A prospective study of HIV disease progression in female and male drug users. *AIDS*, 1999. 13(2):Blair J, Hanson D, Jones J, et al. Do gender differences in viral load predict differences in HIV disease progression? 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2000. (Abstract 195).
- 19) Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? *AIDS*, 2003. 17(5):711-20.
- 20) World Health Organization Initiative on HIV/AIDS and Sexually Transmitted Infections. Principles of antiretroviral therapy. *y* 17, 2002 / 51(RR07);-1 May 17, 2002 / 51(RR07);-1.
- 21) Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, et al. Treatment for adult HIV infection. 2004 Recommendations of the International AIDS Society USA panel. *JAMA* 2004;292:251-265.

Subcapítulo 2.2

- 22) Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS*, 2001. 15(11):1369-77.
- 23) Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 35(5):538-9.

- 24) Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis.* 2002; 185:599-607.
- 25) Benson C, Kaplan JE, Masur H, et al. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and Infectious Disease Society of America Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in Adults and Adolescents Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*2004 (in press).
- 26) British HIV Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 2001; 10:76-111.
- 27) Boubaker K, Flepp M, Sudre P, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 2001. 33(11):1931-7.
- 28) Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS.* 1999; 13:213-224.
- 29) Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet*, 1998.351(9102):543-9.
- 30) Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults. *JAMA.*2000; 283:381-390.
- 31) Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 2000; 356:1423-30.
- 32) Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS.* 1998; 12:F51-F58.
- 33) Cardillo PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT 001.3study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002.29(5):464-70.
- 34) Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy. *JAMA.* 2000; 284:3128-3129.
- 35) Cepeda JA, Wilks D. Excess peripheral neuropathy in patients treated with hydroxyurea plus didanosine and stavudine for HIV infection. *AIDS*, 2000.14(3):332-3.
- 36) Chun TW, Engel D, Berrey MM, et al. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4 (+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998. 95(15):8869-73.
- 37) Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis*, 2003. 188(5):635-42.

- 38) Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002. 360(9327):119-29.
- 39) Eron J, Da Silva B, King M, et al. Lopinavir/ritonavir in antiretroviral-Naïve HIV-infected patients: 5-year follow-up. IN: Program and Abstracts: 43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2003. (Abstract H-844).
- 40) Eron Jr J, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: Selection of Thymidine Analog Regimen Therapy (START II). *AIDS*. 2000; 14:1601-1610.
- 41) Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck J-N, for the EuroSCAR study group. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS*, 2001. 15(14):1843-8.
- 42) Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 2001. 358(9290):1322-7.
- 43) Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med*, 1999. 5(5):512-7.
- 44) Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis*, 2004. 38(8):e79-80.
- 45) Fletcher CV, Acosta EP, Cheng H, et al. Competing drug-drug interactions among multidrug antiretroviral regimens used in the treatment of HIV-infected subjects. *AIDS*. 2000; 14:2495-2501.
- 46) Flexner C. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000; 40:649-674.
- 47) Gallant JE, Rodriguez A, Weinberg W, et al. Early non-response to tenofovir DF (TDF) + Abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC + 3TC:ESS30009 unplanned interim analysis. Presented at the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 16, 2003. (Abstract H-1722a).
- 48) Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004. 292(2):191-201.
- 49) Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2004.18(11):1529-37.
- 50) Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS*, 2003. 17(14):2045-52.
- 51) Glesby MJ, Hoover DR, Vaamonde CM. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2001; 184:519-523.

- 52) Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. 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.
- 53) Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1997.337(11):734-9.
- 54) Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triplenucleosideregimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2004. 350(18):1850-61.
- 55) Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med*, 1997. 337(11):725-33.
- 56) Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivoantagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis*, 2000. 182(1):321-5.
- 57) Hicks C, King MS, Gulick RM, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. *AIDS*, 2004. 18(5):775-9.
- 58) Hirsch M, Steigbigel R, Staszewski S, et al. A randomized, controlled trial of indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with advanced human immunodeficiency virus type 1 infection and prior antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999. 180(3):659-65.
- 59) Hoen B, Dumon B, Harzic M, et al. Highly active antiretroviral treatment initiated early in the course of symptomatic primary HIV-1 infection: Results of the ANRS 053 trial. *J Infect Dis*, 1999. 180(4):1342-6.
- 60) Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among HIV infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA*.1998;279:450-454.
- 61) Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*. 2001; 286:2568-2577.
- 62) Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naive, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, February 2004.
- 63) Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Increased risk of lipotrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS*, 2002. 16(18):2447-54.
- 64) Kaplan J, Hanson D, Karon J, et al. Late initiation of antiretroviral therapy (at CD4 lymphocyte count <200 cells/ μ L) is associated with increased risk of death. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract 520.

- 65) Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 Tlymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*, 2003. 163(18):2187-95.
- 66) Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: Assessment of didanosine dose reduction. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003. (Abstract 533).
- 67) Kemper CA, Witt MD, Keiser PH, et al. Sequencing of protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001;15: 609-615.
- 68) Kempf DJ, King MS, Bernstein B, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis*, 2004. 189(1):51-60.
- 69) Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS*. 1998; 12:F9-F14.
- 70) King M, Bernstein B, Kempf D, et al. Comparison of time to achieve HIV RNA <400 copies/mL and <50 copies/mL in a phase III, blinded, randomized clinical trial of ABT-378/r vs NFV in ARV-naive patients. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract 329.
- 71) Kinloch-De Loes S, de Saussure P, Saurat JH, et al. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: Review of 31 cases. *Clin Infect Dis*, 1993. 17(1):59-65.
- 72) Knobel H, Guelar A, Valdecillo G, et al. Osteopenia in HIV-infected patients. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract 629.
- 73) Kurowski M, Kaeser B, Mroziekiewicz A, et al. The influence of low doses of ritonavir on the pharmacokinetics of nelfinavir 1250 mg BID. From: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Canada. Abstract 1639.
- 74) Kurowski M, Sternfeld T, Sawyer A, et al. Pharmacokinetic and tolerability profile of twicedaily saquinavir hard gelatin capsules and saquinavir soft gelatin capsules boosted with ritonavir in healthy volunteers. *HIV Med*, 2003. 4(2):94-100.
- 75) Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*, 2003. 348(22):2175-85.
- 76) Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*, 2003.348(22):2186-95.
- 77) Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. 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.
- 78) Li TS, Tubiana R, Katlama C, et al. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet*. 1998; 351:1682-1686.
 - 79) Lonergan JT, Behling C, Pfander H, et al. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:162-166.
 - 80) Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med*, 1999. 131(2):81-7.
 - 81) Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A, et al. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000. 25(1):36-43.
 - 82) Meyer D, Behrens G, Schneider A, et al. Serum lactate in nucleoside analogue treated HIV patients correlates with serum-lipids [abstract]. *Antivir Ther*. 2000;5(suppl 5):54. Abstract P52.
 - 83) Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS*, 2000. 14(18):2857-67.
 - 84) Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*, 1998. 352(9142):1725-30.
 - 85) Moore R, Keruly J, Gebo K, Lucas G. Improvement in virologic, immunologic, and clinical outcomes in clinical practices from 1996-2002. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2004. (Abstract 558).
 - 86) Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS*, 2000. 14(3):273-8.
 - 87) Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 23:35-43.
 - 88) Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection. *AIDS*. 2001; 15:F1-F9.
 - 89) Murphy RL, Katlama C, Johnson V, et al. The Atlantic study. From: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29, 1999; San Francisco, Calif. Abstract LB-22.
 - 90) Murphy RL, Sanne I, Cahn P, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS*, 2003. 17(18):2603-14.

- 91) Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis*, 1993. 168(6):1490-501.
- 92) Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naïve individuals. *HIV Clin Trials*, 2002. 3(3):186-94.
- 93) Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, et al. Clinical benefit of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 counts >350/mm³. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract LB6.
- 94) Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998; 338:853-860.
- 95) Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA*. 2001; 286:2560-2567.
- 96) Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001. 344(13):984-96.
- 97) Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. Final 12-month results from the COMBINE study. From: 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 7-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 7.
- 98) Rizzardi GP, de Boer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest*. 2000; 105:777-782.
- 99) Robbins G, Shafer R, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naïve HIV subjects: comparisons of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract LbOr20A.
- 100) Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2003. 349(24):2293-303.
- 101) Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT Study: A 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 35(1):22-32.
- 102) Sanne I, Piliro P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 32(1):18-29.
- 103) Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*, 1996. 125(4):257-64.
- 104) Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir*

- Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995. 9(2):153-61. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004. 48(6):2091-6.
- 105) Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004.36(5):1011-9.
 - 106) Staszewski S, Keiser P, Montaner JS, et al. Abacavir/lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine/zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001. 285(9):1155-63.
 - 107) Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med*. 1999; 341:1865-1873.
 - 108) Staszewski S. Update on study 006-EFV AZT 3TC versus the current 'standard of care' IDV AZT 3TC. *Int J Clin Pract Suppl*. 1999; 103:10-15.
 - 109) Stek A, Mirochnick M, Capparelli E, et al for the Pediatrics AIDS Clinical Trials Group (PACTG1026) team. Reduced lopinavir exposure during pregnancy: preliminary pharmacokinetic results from PACTG 1026s. XV International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, July 2004.
 - 110) Sterling TR, Chaisson RE, Bartlett JG, et al. CD4 lymphocyte level is better than HIV-1 plasma viral load in determining when to initiate HAART. From: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Ill. Abstract 519.
 - 111) Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients.
 - 112) Tashima K, Staszewski S, Morales-Ramirez J, et al. 3-year durability of response with an efavirenz (EFV)-containing regimen: 144 week follow-up of study 006. 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001. (Abstract 224).
 - 113) Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000; 14:F63-F67.
 - 114) Valdez H, Lederman MM, Woolley I, et al. Human immunodeficiency virus 1 protease inhibitors in clinical practice: predictors of virological outcome. *Arch Intern Med*, 1999. 159(15):1771-6.
 - 115) van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2003. 17(7):987-99.
 - 116) van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, 2004. 363(9417):1253-63.
 - 117) Verhofstede C, Wanzele FV, Van Der Gucht B, et al. Interruption of reverse transcriptase inhibitors or a switch from reverse transcriptase to

- protease inhibitors resulted in a fast reappearance of virus strains with a reverse transcriptase inhibitor-sensitive genotype. *AIDS*, 1999. 13(18):2541-6.
- 118) Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapynaïve adults: results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin* 2004. 20(7):1103-14.
 - 119) Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, et al. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis*, 1999. 179(3):717-20.
 - 120) US Public Health Service. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Updated February 4, 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org/trtgdlns.html#Adult>
 - 121) Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavirritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*, 2002. 346(26):2039-46.
 - 122) World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Guidelines for a public health approach. Abril 2002.
 - 123) Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science*, 1997.278(5341):1291-5.
 - 124) Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*, 2001. 15(6):735-46.
 - 125) Yeni PG., Hammer SM., Carpenter CCJ., et al. Antiretroviral Treatment for Adult HIV Infection in 2002. Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002; 288:222-235.

Subcapítulo 2.3

- 126) International AIDS Society-USA Panel: Antirretroviral Treatment for Adult HIV Infection in 2002. *JAMA* 2002; 288(2):222-235.

Subcapítulo 2.4

- 127) Bertz R, Li J, King M, et al. Lopinavir inhibitory quotient predicts virologic response in highly antiretroviral-experienced patients receiving high-dose lopinavir/ritonavir. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 134.
- 128) Chen RY, Westfall AO, MugaveroMJ, et al. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:714-722.
- 129) Cossarizza A, Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. *AIDS*. 2004;18:137-151.

- 130) Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med.* 2001; 344:472-480.
- 131) DeJesus E, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens: 48-week results from BMS A1424-045. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 547.
- 132) Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA.* 2001; 286:171-179.
- 133) Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Once-daily saquinavir-sgc plus low-dose ritonavir (1200/100 mg) in combination with efavirenz: pharmacokinetics and efficacy in HIV-infected patients with prior antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32:240-242.
- 134) Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: theMITOX extension study. *AIDS.* 2004;18:1029-1036.
- 135) Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl JMed.* 2003; 349:1036-1046.
- 136) Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess clinical benefit to antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 1998; 177: 40-47.
- 137) Montaner J. Analysis of virological response of enfuvirtide in TORO: implications for patient management. In: 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 2003; Paris, France. Abstract 116.
- 138) Negredo E, Bonjoch A, Sirera G, et al. NEKA study: NRTI-sparing regimen. In: 14th International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract LbPeB9021.
- 139) Saag MS, Powderly WG, Schambelan M, et al. Switching antiretroviral drugs for treatment of metabolic complications in HIV-1 infection: summary of selected trials. *Top HIV Med.* 2002;10:47-51

Subcapítulo 2.5

- 140) Deeks et al. 1998, Fätkenheuer et al. 1999, Hall et al. 1999, Paredes et al. 1999.
- 141) Hall CS, Raines CP, Barnett SH, Moore RD, Gallant JE. Efficacy of salvage therapy containing ritonavir and saquinavir after failure of single

protease inhibitor-containing regimens. *AIDS*. 1999 Jul 9; 13(10):1207-12.

142) Hammer et al. 2002.

143) Kempf et al. 2001, Masquelier et al. 2002.

144) Molla et al. 2002.

Subcapítulo 2.7

- 145) Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*, 2000. 14(9):F83-93.
- 146) Cohen CJ, Hunt S, Sension M, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002. 16(4):579-88.
- 147) Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIVinfected patients from a trial of inductionmaintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team). *JAMA*, 2000. 283(2):205-211.
- 148) Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drugresistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*, 1999. 353(9171): 2195-9.
- 149) Gallego O, Martin-Carbonero L, Agüero J, et al. Correlation between rules-based interpretation and virtual phenotype interpretation of HIV-1 genotypes for predicting drug resistance in HIV-infected.
- 150) Havlir DV, Hellmann NS, Petropoulos CJ, et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA*, 2000. 283(2):229-34.
- 151) Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. *Antivir Ther*, 2002. 7(3):165-74.
- 152) Lanier ER, Ait-Khaled M, Scott J, et al. Antiviral efficacy of abacavir in antiretroviral therapy experienced adults harbouring HIV-1 with specific patterns of resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther*, 2004. 9(1):37-45.
- 153) Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drugresistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*, 2002. 347(6):385-94.
- 154) Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS*, 2002. 16(5):727-36.
- 155) Miller MD, Margot N, Lu B, et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral experienced patients. *J Infect Dis*, 2004. 189(5):837-46.

- 156) Ravela J, Betts BJ, Brun-Vezinet F, et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutation patterns responsible for discordances between genotypic drug resistance interpretation algorithms. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 33(1):8-14. *J Virol Methods*, 2004. 121(1):115-8.
- 157) Roge BT, Katzenstein TL, Nielsen HL, Gerstoft J. Drug resistance mutations and outcome of secondline treatment in patients with first-line protease inhibitor failure on nelfinavir-containing HAART. *HIV Med*, 2003. 4(1):38-47.
- 158) Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*, 2002. 16(2):209-18.
- 159) Vray M, Meynard JL, Dalban C, et al. Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS 088). *Antivir Ther*, 2003. 8(5):427-34.
- 160) Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, et al. Longterm efficacy of routine access to antiretroviral resistance testing in HIV type 1-infected patients: results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis*, 2004. 38(5):723-30.
- 161) Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med*, 2001. 134(6):440-50.

Subcapítulo 2.8

- 162) American Diabetes Association Standards of medical care of patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23 (Suppl 1):S32-42.
- 163) Barreiro P, Soriano V, Blanco F Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV infected subjects under long term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; 14:807-12.
- 164) Behrens G, Dejam A, Schmidt H et al. Impaired glucose tolerance beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 63-70.
- 165) Blake M, Renslow S. Management of the Adverse Effects of Antiretroviral Therapy and Medication Adherence. *CID* 2000; 30:S96-116.
- 166) Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy; the Swiss HIV Cohort Study. *CID* 2001; 33:1931-7.
- 167) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV infected patients. *JAC* 2004; 53:10-14.
- 168) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV infected patients receiving HAART. *Infection* 2002; 30:26-31.

- 169) Carr A, Cooper DA Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356:1423-1430.
- 170) Carr A, Samaras K, Burton S, Law M et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:51-58.
- 171) Carr A, Samaras K, Burton S et al. A Syndrome of peripheral lipodystrophy, hiperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:51-58.
- 172) Chang ES, Tetreault DD, Liu YT, Beal GN. The effects of antiretroviral protease inhibitors on serum lipid levels in HIV-infected patients *J Am Diet Assoc* 2001; 101:687-689.
- 173) Dube MP, Fenton M. Lipid abnormalities. *CID* 2003; 36(Suppl 2):S79-83.
- 174) Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidaemia in HIV infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the adult ACTG cardiovascular disease focus group. *CID* 2000; 31:1216-24.
- 175) Gelato MS, Mynarck DC, McNurian MA Rosiglitazone mediated restoration of subcutaneous fat and improvement in insulin sensitivity in HIV-associated lipodystrophy. *J Invest Med* 2002; 50:177A.
- 176) Gelato SM. Insulin and Carbohydrate Dysregulation. *CID* 2003; 36 Suppl 2: S91-95.
- 177) Gelato SM, Zuwallack AR, Treatment of Hyperlipidaemia in HIV infected Patients *Am J Health Syst. Pharm* 2001; 58:607-14.
- 178) Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, De la Tribonniere X et al. Symptomatic hyperlactataemia an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:2723-30.
- 179) Gotto AM Jr, Management of dyslipidaemia *Am J Med* 2002,112 Suppl: 10S-18S.
- 180) Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *CID* 2001; 32:130-9.
- 181) Hsyu PH, Lewis RH, Schultz MD et al. Diurnal Variations Of Nelfinavir Pharmacokinetics (Pk) And Its Potential Impact On Dosing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001; 69(2):53.
- 182) Huang JS, Rietschel P, Hadigan CM, Rosenthal DI et al. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV infected men with lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15:975-82.
- 183) John M, Moore CB, James IR, Nlan D et al. Chronic hyperlactatemia in HIV infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15:717-23.
- 184) Kirpichnikow D, McFarlane SI, Showers JR. Metformin an update. *Ann Intern Med* 2002; 137:25-33.
- 185) Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HVC coinfection. *Lancet* 2001:357:280-1.

- 186) Long Term Investigation with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary Heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57.
- 187) Mastroianni CM, d'Etorre G, Forcina G. Rhabdomyolysis after cerivastatin gemfibrozil therapy in an HIV infected patient with protease inhibitor related hyperlipidemia. *AIDS* 2001; 15:820-1.
- 188) Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283:221-8.
- 189) Miller KD, Masers H, Jones EC, Joe Go. Et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV infected adults. *Ann Intern Med* 2002; 137:17:25.
- 190) Miserez AR, Muller PY, Spaniol V. Indinavir inhibits sterol regulatory element binding protein Ic dependent lipoprotein lipase and fatty acid synthase gene activations. *AIDS* 2002; 16:1587-94.
- 191) Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *JAMC* 2004; 20:229-238.
- 192) Moyle G Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog related mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000; 22:911-36.
- 193) Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW et al. Hyperlipidaemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2000; 23:35-43.
- 194) Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001; 135:17-26.
- 195) National Cholesterol Education Program. Executive Summary of the Tirad Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285:2486-97.
- 196) Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV Infected adults and adolescents. Feb 2004. <http://aidsinfo.nih.gov>.
- 197) Reaven G. Insulin Resistance, Hypertension and Coronary Heart Disease. *J Clin Hypertens* 2003; 5:269-274.
- 198) Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier et al Management of Metabolic Complications Associated With Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection: Recommendation of an International AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:257-75.
- 199) Scribner AN, Tria Cancio PV, Cox BA, Marcantonio D et al. Osteonecrosis in HIV a case control study. *J Acquir immune Defic Syndr* 2000; 25:19-25.

- 200) Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA et al. Antiretroviral treatment of adult HIV-1 infection in 2002 updated recommendation of the International AIDS Society–USA panel. *JAMA* 2002; 288:222-35.
- 201) Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. *Ann Intern Med* 2000; 132:538-46.

Subcapítulo 2.9

- 202) 1999 USPHS-IDSa Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV. *MMWR* 1999; 48: 1 -67.
- 203) Ammassari A, Trotta MP, Murri R, et al. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 31(Suppl 3):S123-7.
- 204) Bangsberg DR, Moss AR, Deeks SG. Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*, 2004. 53(5):696-9.
- 205) Buceta.
- 206) CENSIDA. Guía de Prevención y Tratamiento para la Exposición Ocupacional al VIH, Segunda Edición. Secretaría de Salud. México, 2001.
- 207) Chesney L., Catz S., Heckman T., Kochman A. Adherence to antiretroviral therapy among older adults living with HIV disease. Poster 18. 4th International Conference on the Biopsychosocial aspects of HIV infection. Ottawa, Canada. July 15-18, 1999.
- 208) Chesney L., op. cit.
- 209) Ferguson TF, Stewart KE, Funkhouser E, et al. Patient perceived barriers to antiretroviral adherence: associations with race. *AIDS Care*, 2002. 14(5):607-17.
- 210) Gorgolas M., et al. Efficacy of protease inhibitor switching to Nevirapine in patients on HAART with undetectable viral load. (Abstract WeOrB485). XIII International AIDS Conference. Durban 2000.
- 211) Halkitis P., Remien R., Wolitiskir R., Stirratt M. New York University Columbia. Symposium AIDS Impact 1999. Ottawa, Canada.
- 212) Havlir D., Marschner I. C., et al. For the AIDS clinical trials group study 343 team. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected subjects with undetectable plasma HIV-RNA after triple-therapy. *N. England. J. Med* 1198, 339: 1261-1268.
- 213) Hedge B., Van Roon Y., Roberts J., Petrak J. The psychological impact of perceived changes related to antiretroviral medications. Bartholomew's hospital, Royal London hospital, London UK. Symposium. AIDS Impact 1999. Ottawa, Canada.
- 214) Hecht F., Kahn J. O., Dillon B., Chesney M., Grant R. M. Transmission of protease inhibitor resistant HIV-1 to a recently infected antiretroviral-

- naive man. (Abstract 32288). XII International Conference on AIDS. Geneva, June 1998.
- 215) Kalichman SC, Ramachandran B, Catz S. Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy. *J Gen Intern Med*, 1999. 14(5):267-73.
 - 216) Kristeller J. and Rodin J. (1194). The function of attention in cognitive models of behavior change and maintenance. En: A. Baum, S. E. Taylor and J. E. Singer (eds.) *Handbook of Psychology and Health*. Vol. 4: Social Psychological aspects of health. Hillsdale, N. J.: Erlbaum.
 - 217) Magis C., Esquivel P., Lopez C. CONASIDA. Abstract. ThPeB5260. Factors associated with non compliance to antiretroviral drugs in HIV infected patients in Mexico. XIII International AIDS Conference. Durban 2000.
 - 218) Markowitz M., Cao Y., Vesanem M. Recent HIV infection treated with AZT, 3TC, and a potent IP. (Abstract LB8) . 4th Conference on retroviruses and opportunistic infections. Washington D.C. Jan. 1997.
 - 219) McPherson-Baker S, Malow RM, Penedo F, et al. Enhancing adherence to combination antiretroviral therapy in non-adherent HIV-positive men. *AIDS Care*, 2000. 12(4):399-404.
 - 220) McNabb J, Ross JW, Abriola K, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy predicts virologic outcome at an inner-city human immunodeficiency virus clinic. *Clin Infect Dis* 2001. 33(5):700-5.
 - 221) Muma R. D., Ross M. W., Parcel G. S. et al. AZT adherence among individuals with HIV infection. *AIDS care* 1995, 7: 439-447
 - 222) Palella F. J. et al. Declining morbidity and mortality among patients with HIV infection. HIV Outpatient study investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 853-860.
 - 223) Petrak J., Van Roon Y., Roberts J., Hedge B. Medical care and adherence to antiretroviral medications. Bartholomew's hospital, Royal London hospital, London UK. Symposium. AIDS Impact 1999. Ottawa, Canada.
 - 224) Powderly W. G., Saag M. S., Chapman S., Yu G., Kuart B., Clendeninn N. J. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral AIDS therapy. *AIDS* 1999; 13: 1873-1880.
 - 225) Sackett D. and Snow J. S. *The magnitude of compliance and non compliance*. In: *Compliance in health care*. Haynes R. B. Taylor D. W. (eds.) Johns Hopkins University Press; Baltimore; chap 1; p 11-12. 1979.
 - 226) Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, et al. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis*, 2003. 37(8):1112-8.
 - 227) Wall T., Sorensen J., Batki S., De Luchi K., Chesney M. Adherence to AZT among methadone maintenance patients: on-site dispensing compared to usual care. *Drug alcohol dependence*. 1995. 37: 261-269.

- 228) Walsh J. et al. St Stephen's Centre. London, UK. University of Brighton UK; Imperial College London UK. Symposium AIDS Impact 1999. Ottawa, Canada.
- 229) Williams A, Friedland G. Adherence, compliance, and HAART. *AIDS Clin Care*, 1997. 9(7):51-54, 58.
- 230) Wong J. K., Gunthard H. F., et al. Reduction of HIV in blood and lymph nodes after potent antiretroviral therapy (Abstract LB10). 4th Conference on retroviruses and opportunistic infections. Washington D.C. Jan. 1997.

Subcapítulo 2.10

- 231) Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers; an overview. *Am J Med* 1997; 102 (suppl 5B):9-15.
- 232) Bell DM, Shapiro C, Holmberg S. Surgical practice in hospital: HIV and the surgical team. *ACS bulletin* 1990; 75.
- 233) Beltrami EM, Williams I, Shapiro CN, Chamberland M. Risk and management of blood-borne infectious in health care workers. *Clin Microb Rev* 2000; 13:385-407.
- 234) Center for Disease Control and Prevention. Public Health Service Guidelines for the Management of Health-Care Workers Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 1998; 47: RR-7. May 15.
- 235) Center for Disease Control and Prevention. Update U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 2001; 50: RR-11. June 29.
- 236) Gerberding JL, Litter C, Tarkington A, Brown A, Schelker WP. Risk of exposure of surgical personnel to patients' blood during surgery at San Francisco General Hospital. *N Engl J Med* 1990; 322:1788-1793.
- 237) Ippolito G, Puro V, De Carli G. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV Infection. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection health care workers. *Arch Intern Med* 1993; 153:1451-1458.
- 238) Parkin JM, Murphy M, Anderson J, El.Gasi S, Forster G, Pinching AJ. Tolerability and side effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Lancet* 2000; 355:722-723.
- 239) Tokars JI, Marcus R, Culver D. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. The CDC Cooperative Needlestick Surveillance Group. *Ann Intern Med* 1993; 118:913-919.
- 240) Wang SA, Panlilio A, Doi P. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposure: Findings of the HIV exposure postexposure prophylaxis registry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:780-785.

Capítulo 4

- 241) Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*, 1999. 341(6):394-402.
- 242) Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, et al. for the PACTG 1022 Study Team,,. Maternal Toxicity With Continuous Nevirapine in Pregnancy: Results From PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 36(3):772-6.
- 243) Lyons F, Coughlan S, Byrne C, et al. Emergence of genotypic resistance in HIV-1-infected pregnant taking HAART to reduce mother-to-child transmission of HIV-1. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 24-28, 2002. (Abstract 892).
- 244) Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*, 1999. 341(6):385-93.

Capítulo 5

Subcapítulo 5.1

- 245) Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1992; 117:106-111.
- 246) Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendation. *MMWR*. 2001; 50:733-735.
- 247) Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR*. 2000; 49 (RR-6):1-51.
- 248) Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of Mycobacterium avium complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. *Ann Intern Med*. 2000; 133:493-503.
- 249) Drew WL, Ives D, Lalezari J, et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333:615-620.

- 250) Dube MP, Sattler F, Torriani F, et al. A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapses and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. California Collaborative Treatment Group. *J Infect Dis.* 1997; 176:1225-1232.
- 251) Dworkin MS, Williamson J, Jones JL, Kaplan JE. Prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole for human immunodeficiency virus-infected patients: impact on risk for infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:393-398.
- 252) El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med.* 2000; 342:1085-1092.
- 253) Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2000; 355:2217-2218.
- 254) Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, et al. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis.* 1997; 176:126-132.
- 255) Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 1996; 335:392-398.
- 256) Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA.* 1998; 279:450-454.
- 257) Jacobson MA. Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1997; 337:105-114.
- 258) Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons -- 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR.* 2002;51(RR-8):1-52.
- 259) Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996; 22:268-275.
- 260) Kirsch LS, Arevalo JF, De Clercq E, et al. Phase I/II study of intravitreal cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1995; 119:466-476.
- 261) Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy

- in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med.* 2001; 344:159-167.
- 262) Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 340:1063-1070.
- 263) Masur H. Prevention and treatment of pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med.* 1992; 327:1853-1860.
- 264) Mertz GJ, Loveless MO, Levin MJ, et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenter, double-blind placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. *Arch Intern Med.* 1997; 157:343-349.
- 265) Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338:853-860.
- 266) Powderly WG. Prophylaxis for opportunistic infections in an era of effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000; 31:597-601.

Subcapítulo 5.2

- 267) Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C, and the LIVERHAART Group. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV. The role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquired Immune Defic Syndr* 2002, 29:41-48.
- 268) Berenguer J, Miralles P, Di Martino B. Liver fibrosis in HIV-HIV patients' candidates for anti-HCV therapy. In: *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Diego, October 2002 [Abstract H-1276].
- 269) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*, 1999. 30(4):1054-8.
- 270) Buti M, Valdes A, Sanchez-Avila F, Esteban R, Lurie Y. Extending combination therapy with peginterferon alfa-2b plus ribavirin for genotype 1 chronic hepatitis C late responders: a report of 9 cases. *Hepatology* 2003, 37:1226-1227.
- 271) Cargnel A, Casella A, Angeli E, Gubertini G, Orlando G, De Luca P. Pegylated interferon alfa-2b (PEG-IFN) plus ribavirin versus PEG-IFN for the treatment of HIV/HCV co-infected patients: an open, multicentre, randomized trial. In: *Digestive Disease Week*. San Francisco, 2002 [Abstract 115].
- 272) Chung R, Andersen J, Volberding P, et al. A randomized, controlled trial of PEG-interferon-alfa-2a plus ribavirin vs interferon-alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV co-infected persons: follow-up results of ACTG A5071. Program and abstracts of the

- 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 110.
- 273) Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIVcoinfected persons. *N Engl J Med* 2004. 351(5):451-9.
 - 274) Daar E, Lynn H, Donfield S. HCV load is associated with HIV-1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis* 2001, 183: 589-595.
 - 275) denBrinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*, 2000.14(18):2895-902.
 - 276) Di Campli C. Evaluation of recent thymic emigrants (TREC) in patients affected by HCV chronic hepatitis. *J Hepatol* 2002, 36 (Suppl 1):222.
 - 277) Diaz B, Martín-Carbonero L, Perez-Olmeda M, Soriano V. Normalization of liver enzymes in an HIV-HCV coinfecting patient after potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, 16:1193.
 - 278) Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med*. 1991;115:764-8.
 - 279) Fried M, Shiffman M, Reddy R. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002, 347:975-982.
 - 280) George S, Gebhardt J, Klinzman D, Foster M, Patrick K, Schmidt W, et al. Hepatitis C viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody tests. *J Acquired Immune Defic Syndr* 2002, 31:154-162.
 - 281) Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001. 33(4):562-9.
 - 282) Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and HCV coinfections. *Lancet* 2000, 356:1800-1805.
 - 283) Guyader D, Poinson Y, Cano Y, Saout L. Lactic acidosis in a HIV-positive patient treated with Interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2002. 37(2):289-91.
 - 284) Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 33(3):365-72.
 - 285) Kontorinis N, Dieterich D. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs. *AIDS Rev* 2003, 5:36-43.
 - 286) Kuehne F, Bethe U, Freedberg K, Goldie S. Treatment for hepatitis C virus in HIV-infected patients: clinical benefits and cost-effectiveness. *Arch Intern Med* 2002, 162:2545-2556.
 - 287) Lefeuvre A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet*, 2001. 357(9252):280-1.
 - 288) Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis

- and cirrhosis in patients coinfecting with HCV and HIV. *Clin Infect Dis* 2003, 36:491-498.
- 289) Mauss S, Klinker H, Ulmer A, Willers R, Weissbrich B, Albrecht H, *et al.* Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count. *Infection* 1998, 26:16-19
- 290) Mauss S, Larrey D, Valenti W. Risk factors for hepatic decompensation in cirrhotic patients with HIV-HCV coinfection treated with PEG interferon or interferon and ribavirin or placebo. In: *Sixth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*. Glasgow, November 2002 [Abstract PL12.4].
- 291) Melvin, David C.; Lee, Jenny K.; Belsey, Elizabeth; Arnold, Jason; Murphy, Robert L. The impact of co-infection with hepatitis C virus and HIV on the tolerability of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:463-465.
- 292) Mendez-Sanchez N., Baptista-González R, Sánchez-Gomez R., *et al.* Prevalencia de Hepatitis B y C en donadores de sangre en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México. *Salud Publica Mex* 1999; 41:475-478.
- 293) National Institutes of Health. NIH Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2002, 123:2082-2099.
- 294) Ogedegbe AO, Sulkowski MS. Antiretroviral associated liver injury. *Clin Infect Dis*, 2003. 7(2):475-99.
- 295) Pérez-Olmeda M, Martín-Carbonero L, Rios P, Núñez M, González-Lahoz J, Soriano V. Predictive value of early virological response (12 weeks) to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-HCV coinfecting patients. In: *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, February 2003 [Abstract 842].
- 296) Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, Gonzalez J, Arribas J, Soriano V. Pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003, 17:1023-1028.
- 297) Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, *et al.* Final results of ANRS HC02-RIBAVIC: a randomized controlled trial of pegylated-interferon-alfa-2b plus ribavirin vs interferon-alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. Program and abstracts of the *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 117 LB.
- 298) Sabin CA, Telfer P, Phillips AN, *et al.* The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis*, 1997. 175(1):164-8.
- 299) Sauleda S, Juarez A, Esteban JI, *et al.* Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology*, 2001. 34(5):1035-40.
- 300) Saves M, Raffi F, Clevenger P, *et al.* and the APROCO Study Group. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe

- hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000. 44(12):3451-5.
- 301) Soriano V, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J. Treatment of chronic hepatitis C virus infection: we must target the virus or liver fibrosis? *AIDS* 2003, 17:751-753.
 - 302) Soriano V, Bravo R, García-Samaniego J, González J, Odriozola P, Arroyo E, *et al.* CD4+ T-lymphocytopenia in HIV-infected patients receiving interferon therapy for chronic hepatitis C. *AIDS* 1994, 8:1621-1622.
 - 303) Strader DB, Wright T, Thomas DL, *et al.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 2004. 39(4):1147-71.
 - 304) Sulkowski M, Mehta S, Moore R, *et al.* Population prevalence of hepatic steatosis among antiretroviral experienced HCV/HIV co-infected adults with and without stavudine exposure. Program and abstracts of the *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 72.
 - 305) Sulkowski M, Moore R, Mehta S, Chaisson R, Thomas D. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002, 288:199-206.
 - 306) Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000, 283:74-80.
 - 307) Sulkowski M, Thomas D. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med* 2003, 138:197-207.
 - 308) Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000. 283(1):74-80.
 - 309) Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV Infected Person. *Ann Intern Med*, 2003. 138(3):197-207.
 - 310) Thomas DL, Villano SA, Riestler KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH, *et al.* Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis*. 1998; 177:1480-8.
 - 311) Torriani FJ, Rockstroh J, Rodriguez-Torres M, *et al.* Final results of APRICOT: a randomized, partially blinded, international trial evaluating peginterferon-alfa-2a + ribavirin vs interferon-alfa-2a + ribavirin in the treatment of HCV in HIV/HCV co-infection. Program and abstracts of the *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 112.
 - 312) Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, *et al.* Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*, 2004. 351(5):438-50.
 - 313) Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 2001;50:1-52

- 314) Wit F, Weverling G, Weel J, Jurrians S, Lange J. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002, 186:23-31.
- 315) Wright TL, Hollander H, Pu X, et al. Hepatitis C in HIV-infected patients with and without AIDS: prevalence and relationship to patient survival. *Hepatology*, 1994. 20(5):1152-5.
- 316) Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterol*, 2003. 125(2):292-7.
- 317) Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Longterm incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*, 1999. 30(5):1302-6.B.
- 318) Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N Engl J Med*, 2003. 348(2):177-8.
- 319) Bessesen M, Ives D, Condreay L, et al. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis.*, 1999. 28(5):1032-5.
- 320) Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis*, 1991. 163(5):1138-40.
- 321) Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, et al. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). The CAESAR Coordinating Committee. *J Infect Dis*, 1999. 180(3):607-13.
- 322) EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol*, 2003. 38(4):533-40.
- 323) Gish RG, Leung NW, Sacks S, et al. Antiviral activity, safety and incidence of resistance in chronically infected hepatitis B patients (CHB) given once daily emtricitabine for 2 years. [Abstract 838]. *Hepatology*, 2002. 36:372^a.
- 324) Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens. *Clin Infect Dis*, 2001. 32(6):963-9.
- 325) Homann C, Krogsgaard K, Pedersen C, et al. High incidence of hepatitis B infection and evolution of chronic hepatitis B infection in patients with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1991. 4(4):416-20.
- 326) Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology*, 2000. 32(3):635-9
- 327) Housset C, Pol S, Carnot F, et al. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus

- infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology*, 1992. 15(4):578-83.
- 328) Jaggy C, von Overbeck J, Ledergerber B, et al. Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss general population. *Lancet*, 2003. 362(9387):877-8.
- 329) Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 -- summary of a workshop. *Gastroenterology*, 2001. 120(7):1828-53.
- 330) Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001. 34(6):1225-41.
- 331) Marcellin P, Boyer N, Colin JF, et al. Recombinant alpha interferon for chronic hepatitis B in anti-HIV positive patients receiving zidovudine. *Gut*, 1993. 34(2 Suppl):S106.
- 332) Nunez M, Puoti M, Camino N, Soriano V. Treatment of chronic hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: present and future. *Clin Infect Dis*, 2003. 37(12):1678-85.
- 333) Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and viral resistance. *Am J Gastroenterol*, 2002. 97(7):1618-28.
- 334) Pillay D, Cane PA, Ratcliffe D, et al. Evolution of lamivudine-resistant hepatitis B virus and HIV-1 in co-infected individuals: an analysis of the CAESAR study. CAESAR co-ordinating committee. *AIDS*, 2000. 14(9):1111-6.
- 335) Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus coinfecting individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis*, 2002. 186(12):1844-7.
- 336) Sellier P, Clevenbergh P, Mazon MC, et al. Fatal interruption of a 3TC-containing regimen in a HIV infected patient due to re-activation of chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Infect Dis.*, 2004. 36(6-7):533-5.
- 337) Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*, 2002. 360(9349):1921-6.
- 338) van Bommel F, Wunsche T, Schurmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. *Hepatology*, 2002. 36(2):507-8.
- 339) Wong DK, Yim C, Naylor CD, et al. Interferon alfa treatment of chronic hepatitis B: randomized trial in a predominantly homosexual male population. *Gastroenterology*, 1995. 108(1):165-71.
- 340) Xiong S, Yang H, Westland C, et al. Resistance surveillance of HBeAg chronic hepatitis B patients treated for two years with adefovir dipivoxil. [Abstract]. *Hepatology*, 2003. 194(Suppl 2):182.
- 341) Zylberberg H, Jiang J, Pialoux G, et al. Alpha interferon for chronic active hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterol*, 1996. 20(11):968-71.

Subcapítulo 5.3

- 342) Aids Internacional 2000: 31.
- 343) Bastian I, Colenbunders R. Treatment and prevention of multidrug-resistant.
- 344) Caminero L. Actualización en tuberculosis para Médicos Especialistas. UICTER 2003.
- 345) DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents , March 2004.
- 346) Farga V., Tuberculosis. Ed. Mediterráneo. Santiago de Chile, 1992.
- 347) Georgia Tuberculosis Reference Guide 2001.
- 348) Guía para la atención médica de pacientes con infección por VIH/SIDA en consulta externa y hospitales. Cuarta edición, 2000.
- 349) Manual para la atención de la tuberculosis fármaco resistente en México. SSA, en proceso de edición y publicación.
- 350) Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud En proceso de edición y publicación.
- 351) Organización Mundial de la Salud. Directrices para el tratamiento de la tuberculosis fármaco resistente, 1997.
- 352) Organización Panamericana de la Salud. Guía de atención integral de personas que viven con la coinfección TB/VIH en América Latina y el Caribe. OMS.
- Porter JDH, Grange JM., London. Imperial.College Press. 1999: 283.
- Sub-Saharan Africa. In "Tuberculosis. An interdisciplinary perspective" Eds.
- 353) Tuberculosis. In "Fighting the scourge of tuberculosis". Ed. Peters DC. Auckland.
- 354) Ustianowski A, Mwaba P, Zumla A. Tuberculosis and HIV. Perspectives from Washington DC. 2003.

Con formato: Numeración y viñetas

Apéndices

Apéndice 1

Glosario de Abreviaturas y Conceptos

Abreviaturas

Abac	Área Bajo la Curva
ABC	Abacavir
AL	Acidosis Láctica
AMP	Amprenavir
ARV	Antirretroviral
ARN	Acido Ribonucleico
AZT	Zidovudina
AZT/r	Zidovudina con Dosis Bajas de Ritonavir
C	Cultivo
CaCu	Cáncer Cervicouterino
CDC	Siglas en Inglés de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos
CD4	Linfocitos CD4 (Algunos autores lo utilizan como CD4+, aunque en realidad es sólo un equivalente de CD4)
CENSIDA	Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA
CMV	<i>Citomegalovirus</i>
COL	Colesterol
CONASIDA	Consejo Nacional para la Prevención y Control del SIDA
CV	Carga Viral
d	Dosis
d4T	Stavudina
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
DIU	Dispositivo Intrauterino
DLV	Delavirdina
DM	Diabete Mellitus
DT	Toxoide Difteria, Tétanos
EF	Examen Fresco
GI	Gastrointestinal
IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de Fusión
IFV	Interferón
IO	Infecciones Oportunistas

IP	Inhibidor de Proteasa
IRM	Imagen por Resonancia Magnética
ITRAN	Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos a Nucleósidos
ITRNN	Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósidos
ITRS	Interrupciones de Tratamiento Supervisados
ITS	Infecciones de Transmisión Sexual
IV	Intravenosa
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LG	Linfadenopatía Generalizada
LGP	Linfadenopatía Generalizada Persistente
LNH	Linfoma No Hodgkin
LPV/r	Lopinavir con Dosis Bajas de Ritonavir
MAC	Complejo Mycobacterium avium intracelular
m2sc	Superficie Corporal
NFV	Nelfinavir
NP	Neuropatía Periférica
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPV	(Sabin) Inmunización Antipoliomelítica de Virus Vivos Atenuados
PAPANICOLAU	Citología Cervical
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PPD	Derivado Proteico Purificado
PPE	Profilaxis Postexposición
PVVIH/SIDA	Persona que Vive con el VIH o con el SIDA
r	Dosis Bajas de Ritonavir
Rit	Ritonavir
RN	Recién Nacido(a)
RTV	Ritonavir
SA	Sin Ajuste de Dosis
Sem	Semanas
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
SQV	Saquinavir
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TARAA	Terapia Antirretroviral Altamente Activa
TDS	Trabajadoras y Trabajadores de la Salud
TFV	Tenofovir
TG	Tinción de Gram
Trig	Triglicéridos
TMP/SMX	Trimetoprim/Sulfametoxazol o Co-Trimoxazol
3TC	Lamivudina
Tx	Tratamiento

VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VHS	Virus del Herpes simple
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VO	Vía Oral
VPH	Virus de Papiloma Humano
VPI	(Salk) Inmunización Antipoliomelítica de Virus Inactivados
Wb	Western

Conceptos

GLOSARIO ESPAÑOL- INGLES DE ALGUNOS TERMINOS UTILIZADOS EN VIH/SIDA

OBSERVANCIA, ADHERENCE

La medida en la cual el paciente sigue la modalidad de tratamiento acordada o la intervención prescrita.

ANÁLISIS FENOTÍPICO, PHENOTYPIC ASSAY

Procedimiento en el cual se somete a prueba una muestra de ADN del VIH del paciente con diferentes antirretrovirales para determinar la sensibilidad o la resistencia del virus.

ANÁLISIS GENOTÍPICO, GENOTYPIC ASSAY

Prueba que determina si el VIH ha adquirido resistencia a los medicamentos antivíricos que toma el paciente. En esa prueba se analiza una muestra del virus de la sangre del paciente para identificar cualquier mutación del virus relacionada con la resistencia a determinados medicamentos. También recibe el nombre de análisis genotípico de la resistencia a los antirretrovirales.

COMBINACION BASE DE ARV, ESQUELETO, BACKBONE

Combinación base de antirretrovirales, generalmente dos ITRAN a los cuales se agregan otros ARV.

CCR5, CCR5

Molécula de la superficie celular, que se necesita junto con el receptor principal, la molécula CD, para fusionarse con las membranas de los inmunocitos. Los investigadores han descubierto que las cepas de VIH que se transmiten más a menudo de una persona a otra necesitan las moléculas CCR5 y CD4 para que el VIH pueda entrar a la célula. Además del papel que desempeña en la fusión, el CCR5 es un receptor de ciertas moléculas de señalización inmunitaria llamadas quimiocinas que se sabe que suprimen la infección de las células por el VIH. Véase Quimiocinas, CXCR4.

FLUCTUACIONES LOGARÍTMICAS, LOG CHANGES

Los cambios de la carga viral se notifican a menudo como fluctuaciones logarítmicas. Este término matemático denota una fluctuación del valor del objeto de medición por un factor de 10. Por ejemplo, si la carga viral básica determinada con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa fuera de 20.000 copias/al de plasma, un aumento exponencial de 1 equivale a un aumento a 200.000 copias/al de plasma o sea un aumento de 10. Un aumento exponencial de 2 equivale a 2.000.000 copias/al de plasma o sea un aumento de 100.

INHIBIDOR DE LA FUSIÓN, FUSION INHIBITOR

Clase de agentes antirretrovirales que se unen a la proteína gp41 de la envoltura y bloquean los cambios estructurales necesarios para que el virus se una al linfocito CD4 anfitrión. Cuando el virus no puede penetrar en la membrana de la célula anfitriona e infectar a la célula, se evita la duplicación del VIH dentro de esa célula con el ADN de la célula anfitriona con la ayuda de la integrasa vírica. Una vez incorporado, el ADN del VIH se llama provirus y se duplica junto con los genes de la célula cada vez que ésta se divide. En varios informes recientes se indica que el ADN del VIH también puede incorporarse al ADN de células no mitóticas (que no se dividen), como los macrófagos y las células cerebrales y nerviosas.

INTERRUPCIÓN ESTRUCTURADA DEL TRATAMIENTO, STRUCTURED TREATMENT INTERRUPTION (STI)

Interrupción planeada del tratamiento mediante la suspensión de todos los antirretrovirales. Hay cuatro razones para considerar esa interrupción: (1) dar un "descanso del medicamento" al paciente para librarlo de los inconvenientes y la toxicidad de un tratamiento antirretroviral ineficaz y mejorar la respuesta al tratamiento de salvamento o de rescate al permitir el surgimiento de virus silvestres; (2) volver a inmunizar al paciente contra el VIH con la esperanza de recuperar el control inmunitario por medio de la regeneración de la respuesta inmunitaria específica al VIH, (3) disminuir la exposición acumulativa a los antirretrovirales con menor toxicidad y costo y mejor calidad de vida, (4) suspender los antirretrovirales durante el primer trimestre de embarazo.

ELEVACION PASAJERA DE CV, BLIPS

Detección transitoria de una carga viral después de un período en que era indetectable. Por lo general, se define como una carga viral de 50 a 500 copias/mL después de haber obtenido valores de <50 copias/mL al menos dos veces consecutivas.

MEDLINEplus

Servicio que contiene extensa información de los Institutos Nacionales de Salud y otras fuentes fiables son unas 500 enfermedades y afecciones. También contiene una lista de hospitales y médicos, una enciclopedia médica y diccionarios médicos, información sobre salud en español, extensa información sobre medicamentos recetados y de venta libre, información de salud de los medios de comunicación y

enlaces con miles de ensayos clínicos. Dirección en Internet: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/aids.html>.

MEGATARAA, MEGA - HAART

También llamado poliquimioterapia de rescate. Regímenes de salvamento o rescate que contienen 6 ó más medicamentos antirretrovirales para los pacientes previamente tratados. La hipótesis se basa en que es poco probable que los pacientes expuestos a muchos medicamentos y fracasos sean infectados por un virus resistente a todos los medicamentos del tratamiento de rescate.

NADIR, NADIR

La mínima concentración a la que se reduce la carga viral después de comenzar el tratamiento antirretroviral. En varios estudios se ha demostrado que el nadir de la carga viral es el mejor factor de pronóstico de la supresión del virus a largo plazo.

NAIVE

Persona que vive con el VIH/SIDA que no ha recibido previamente ARV.

PUBMED

Servicio auspiciado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., que ofrece acceso a más de 11 millones de citas de MEDLINE que datan de mediados de los años sesenta y a revistas biomédicas. Tiene enlaces con muchos sitios que ofrecen artículos de texto completo y otros recursos afines. Dirección en Internet: <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi>

PUNTO DE ESTABILIZACIÓN DEL VIH, HIV SET POINT

Tasa de duplicación del virus que se estabiliza y se mantiene en una concentración particular en cada persona después del período de infección primaria.

PUNTO FIJO, SET POINT

Punto de espera o de equilibrio mensurable entre el virus y el sistema inmunitario del cuerpo notificado como la medida de la carga viral. El punto fijo viral se establece al cabo de pocas semanas o meses de iniciarse la infección y presuntamente permanece estable por un período indefinido. Se cree que los puntos fijos determinan en cuánto tiempo se producirá la evolución de la enfermedad.

QUIMIOCINAS, CHEMOKINES

También se llaman quimiocinas beta. Los estudios de la relación entre el VIH y estas sustancias químicas del sistema inmunitario han mostrado la complejidad del intercambio que ocurre cuando el VIH se encuentra con los leucocitos.

Las quimiocinas son moléculas mensajeras intracelulares segregadas por los linfocitos CD8 + , cuya principal función es atraer los inmunocitos a los sitios de infección. En investigaciones recientes se ha demostrado que el VIH-1 necesita acceso a los receptores de quimiocinas en la superficie de la célula para infectarla.

Varias quimiocinas —llamadas RNATES, MIP-1A y MIP-1B— impiden la duplicación del VIH al ocupar esos receptores. Los descubrimientos hechos indican que un mecanismo empleado por esas moléculas para suprimir la infectividad del VIH consiste en bloquear el proceso de fusión empleado por el virus para penetrar en las células.

REBOTE, REBOUND

Aumento en la carga viral que se presenta después de un descenso debido al tratamiento previo contra el VIH.

REFUERZO, BOOSTER

Dosis aplicada a diferentes intervalos después de la dosis inicial de una vacuna para intensificar la respuesta inmunitaria a esta última.

VIRUS SALVAJE, WILD-TYPE VIRUS

Tipo original del VIH, no modificado por resistencia a los ARV. También:

- 1) Tipo de virus predominante en la población huésped antes de sufrir manipulación o mutación genética.
- 2) Virus aislado de un huésped en contraposición a uno producido en un cultivo de laboratorio. Véase Aislados Primarios.

Apéndice 2

El Costo de la Terapia ARV en México

El elevado costo de los ARV en el mundo ha limitado garantizar el tratamiento a todas las personas que viven con el VIH/SIDA que lo requieren. Aunque en México, el compromiso del Sector Salud, desde 1997, fue alcanzar una cobertura de acceso universal a ARV para todas estas personas, a pesar del alto costo que esto representa.

Este costo no se ha disminuido en forma importante a pesar de las negociaciones con la industria farmacéutica ante el uso de esquemas con medicamentos de patente, lo que garantiza la calidad de los medicamentos utilizados.

Sin embargo, el costo es sólo uno de los elementos que debe ser considerado para la elección del mejor tratamiento para cada persona en particular, en conjunto con la eficacia y beneficio a largo plazo.

La Tabla 33 ejemplifica el costo de algunos de los ARV en forma individual y de las combinaciones recomendadas de primera y segunda línea para enero del 2005.

Tabla 33
Costos de Tratamiento ARV En Mexico

ITRAN				
NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	COSTO POR FRASCO	COSTO/DÍA	COSTO ANUAL
Abacavir	Tabletas 300 mg	2,364.90	78.82	28,772.95
Didanosina EC	Cápsulas 400 mg	1,096.70	36.55	13,343.18
Estavudina	Tabletas 40 mg	75.00	2.50	912.50
Emtricitabina	Tabletas 200 mg	2,150.00	100.00	36,500.00
Lamivudina	Tabletas 150 mg	2,148.40	71.66	26,158.33
Tenofovir	Tabletas 300 mg	3,990.60	133.00	48,545.00
Zidovudina	Cápsulas 250 mg	105.00	7.00	2,555.00
Zidovudina/ Lamivudina	Tabletas de 300/150 mg	2,569.15	85.63	31,277.99

ITRNN				
NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	COSTO POR FRASCO	COSTO/DÍA	COSTO ANUAL
Efavirenz	Tabletas 600 mg	777.72	25.92	9,462.26
Nevirapina	Tabletas de 200 mg	2,200.00	73.33	26,765.45

IP

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	COSTO POR FRASCO	COSTO/DÍA	COSTO ANUAL
Atazanavir	Tabletas 150 mg	3,603.21	120.10	43,839.05
Indinavir	Capsulas de 400 mg	1,058.57	23.52	8,586.17
Lopinavir/ ritonavir	Cápsulas de 133/33 mg	4,688.00	156.26	57,037.33
Nelfinavir	Comprimidos 250 mg	3,458.35	128.00	46,720.00
Ritonavir	Cápsulas 100 mg	2,300.00	12.77	4,663.88
Saquinavir	Cápsulas 200 mg	1,535.00	85.27	31,126.38

Los precios para Atazanavir, Indinavir y Saquinavir corresponden a la dosificación de los mismos cuando se utilizan con Ritonavir.

El precio de Ritonavir corresponde a la dosificación 100 mg BID.

COSTO DE COMBINACIONES DE ARV

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	COSTO POR FRASCO	COSTO/DÍA	COSTO ANUAL
ESQUEMAS CON EFAVIRENZ				
Zidovudina/ Lamivudina Efavirenz	Tabletas de 300/150 mg Tabletas 600 mg	2,569.15 744.33	85.63 25.92	31,277.99 9,462.26
				40,740.25
Zidovudina	Cápsulas 250 mg	105.00	7.00	2,555.00
Didanosina EC	Cápsulas 400 mg	1,096.70	36.55	13,343.18
Efavirenz	Tabletas 600 mg	744.33	25.92	9,462.26
				25,360.44
Lamivudina	Tabletas 150 mg	2,148.40	71.6	26,138.86
Didanosina EC	Cápsulas 400 mg	1,096.70	36.55	13,343.18
Efavirenz	Tabletas 600 mg	744.33	25.92	9,462.26
				48,944.30
Lamivudina	Tabletas 150 mg	2,148.40	71.6	26,138.86
Abacavir	Tabletas 300 mg	2,364.90	78.82	28,772.95
Efavirenz	Tabletas 600 mg	744.33	25.92	9,462.26
				64,374.07
Tenofovir	Tabletas 300 mg	3,990.00	133.00	48,545.00
Emtricitabina	Tabletas 200 mg	2,150.00	71.66	26,158.33
Efavirenz	Tabletas 600 mg	744.33	25.92	9,462.26
				84,165.59
ESQUEMAS CON LOPINAVIR/RITONAVIR				
Zidovudina/ Lamivudina	Tabletas de 300/ 150 mg	2,569.15	85.63	31,277.99
Lopinavir/ Ritonavir	Cápsulas de 133/33 mg	4,688.00	156.26	57,037.33
				88,315.32
Zidovudina	Cápsulas 250 mg	105.00	7.00	2,555.00
Didanosina EC	Cápsulas 400 mg	1,096.70	36.55	13,343.18
Lopinavir/ Ritonavir	Cápsulas de 133/33 mg	4,688.00	156.26	57,037.33

				72,935.51
Lamivudina	Tabletas 150 mg	2,148.40	71.6	26,138.86
Didanosina EC	Cápsulas 400 mg	1,096.70	36.55	13,343.18
Lopinavir/ Ritonavir	Cápsulas de 133/33 mg	4,688.00	156.26	57,037.33
				97,519.37
Lamivudina	Tabletas 150 mg	2,148.40	71.6	26,138.86
Abacavir	Tabletas 300 mg	2,364.90	78.82	28,772.95
Lopinavir/ Ritonavir	Cápsulas de 133/33 mg	4,688.00	156.26	57,037.33
				111,949.14
Tenofovir	Tabletas 300 mg	3,990.00	133.00	48,545.00
Emtricitabina	Tabletas 200 mg	2,150.00	71.66	26,158.33
Lopinavir/ Ritonavir	Cápsulas de 133/33 mg	4,688.00	156.26	57,037.00
				131,740.33
OTROS ESQUEMAS RECOMENDADOS				
Zidovudina/ Lamivudina	Tabletas de 300/150 mg	2,569.15	85.63	31,277.99
Atazanavir	Tabletas 150 mg	3,603.21	120.10	43,839.05
Ritonavir	Cápsulas 100 mg	2,300.00	12.77	4,663.88
				79,780.92
Zidovudina/ Lamivudina	Tabletas de 300/150 mg	2,569.15	85.63	31,277.99
Indinavir	Capsulas de 400 mg	1,058.57	23.52	8,586.17
Ritonavir	Cápsulas 100 mg	2,300.00	12.77	4,663.88
				44,528.04
Zidovudina/ Lamivudina	Tabletas de 300/150 mg	2,569.15	85.63	31,277.99
Nelfinavir	Comprimidos 250 mg	3,458.35	128.00	46,720.00
				77,997.99
Zidovudina/ Lamivudina	Tabletas de 300/150 mg	2,569.15	85.63	31,277.99
Saquinavir	Cápsulas 200 mg	1,535.00	85.27	31,126.38
Ritonavir	Cápsulas 100 mg	2,300.00	12.77	4,663.88
				67,068.25

El costo de los tratamientos ARV se basa en el precio de gobierno e incluye los costos de medicamentos genéricos y genéricos intercambiables disponibles en nuestro país.