



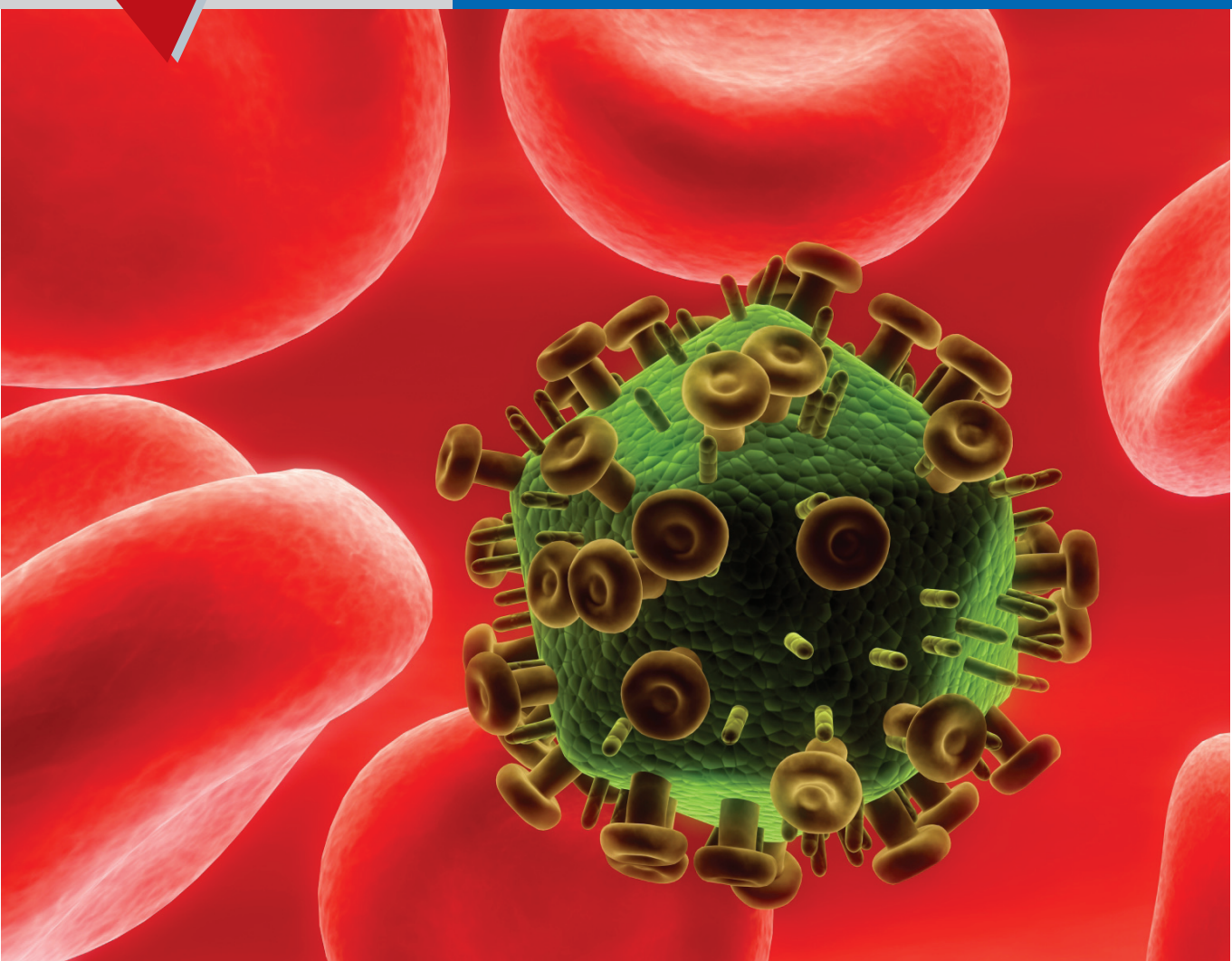
Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**



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

PROGRAMA NACIONAL DE SIDA/ITS
Tercera edición, 2008-2009





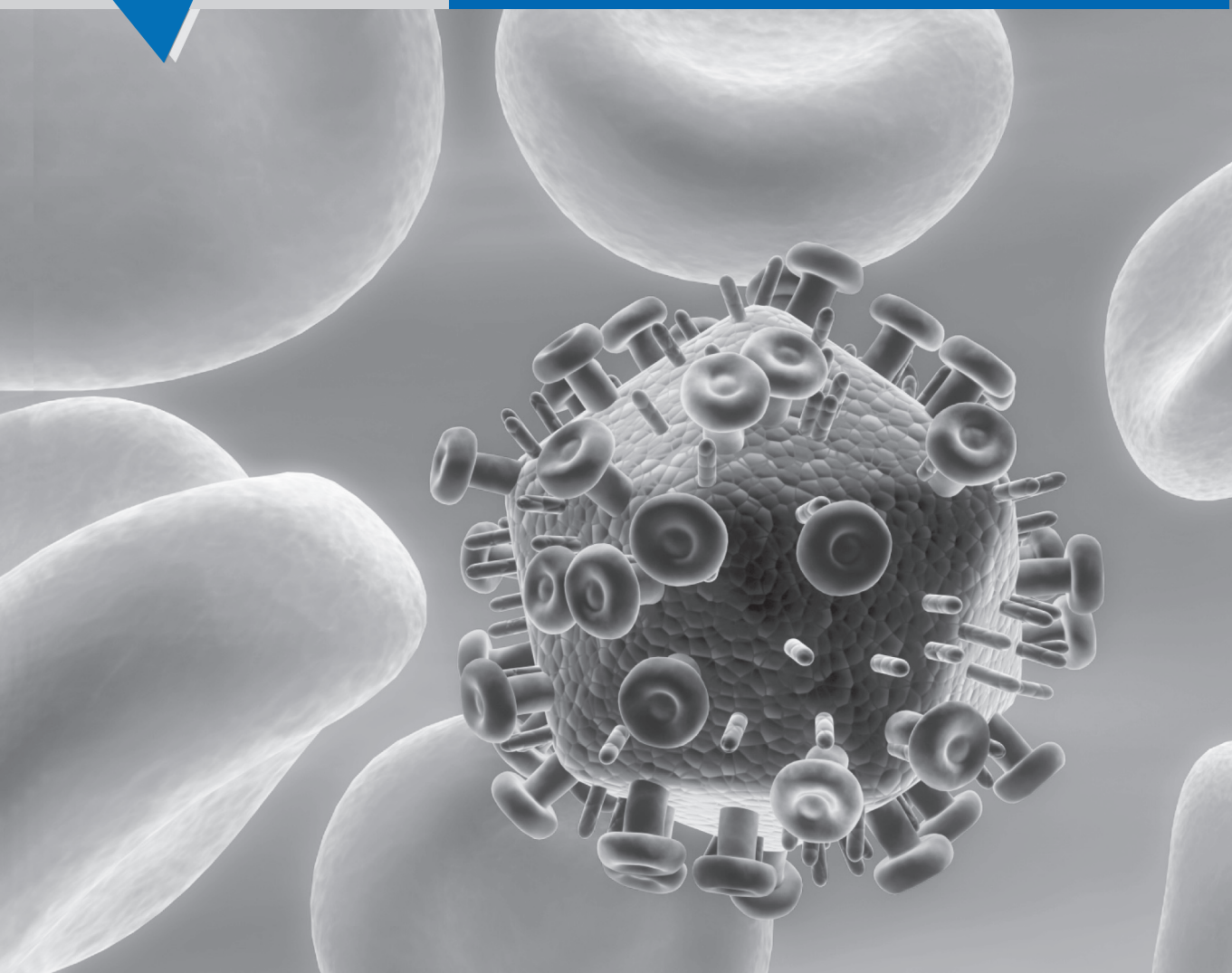
Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**



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

PROGRAMA NACIONAL DE SIDA/ITS
Tercera edición, 2008-2009



AUTORIDADES

JESÚS MANTILLA.

Ministro del Poder Popular para la Salud.

DRA. NANCY PÉREZ.

Vice-Ministra de Salud Colectiva.

DRA. ALEIDA RIVAS.

Directora General de Programas de Salud.

DRA. DEISY MATOS.

Coordinadora Programa Nacional de SIDA/ITS.

Caracas, agosto 2008.

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

Dirección de Programas de Salud,
Ministerio del Poder Popular Para la Salud (MPPS),
Venezuela.

Centro Simón Bolívar, Torre Sur, Piso 2, Oficina 212.
www.mpps@gob.ve

GUÍA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE LAS PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIH/SIDA EN VENEZUELA. TERCERA EDICIÓN. 2008-2009.

Impreso y Hecho en Venezuela.

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

AGRADECIMIENTOS

A los miembros activos de la Comisión de SIDA de la Sociedad Venezolana de Infectología (SVI), Sociedad Venezolana de Infectología (SVI), Sociedad Venezolana de Pediatría (SVP), Sociedad Venezolana de Inmunología y Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología (Dra. Fanny Fleitas y Dr. William Baez) por su apoyo y participación en la redacción, discusión y consenso de este documento. A Lic Carolina Cedeño y Adilay Rivera.

PANEL DE COMITÉ CIENTÍFICO

Esta Guía (Pauta) ha sido elaborada con la participación de los médicos mencionados a continuación, bajo la organización y coordinación del Programa Nacional de SIDA/ITS del MPPS de Venezuela.

COORDINADOR GENERAL

Dra. Marbelys Hernández, Internista Infectólogo, Jefe Componente Atención PNSIDA/ITS, Ministerio Poder Popular para la Salud (MPPS), Caracas.

COORDINADORES DE MESAS DE TRABAJO

(ORDEN ALFABETICO)

Dr. Martín Carballo, Internista Infectólogo, Hospital Universitario Caracas, Caracas.

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

Dra. Adayza Figueredo, Infectólogo, Hospital Universitario Caracas, Caracas.

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

Dra. Laura Naranjo, Pediatra Infectólogo, Instituto Medicina Tropical "Félix Pifano", Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas.

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

Dra. Marisol Sandoval, Internista Infectólogo, Hospital Universitario "Ruiz y Páez", Ciudad Bolívar, Estado Bolívar.

AUTORES Y/O PARTICIPANTES EN CONSENSO

(ORDEN ALFABETICO)

Dr. Ernesto Alayo, Internista Infectólogo, Hospital Universitario Caracas, Caracas.

Dra. Norka Balliachi, Internista Inmunólogo, Hospital Universitario "Ruiz y Páez", Estado Bolívar.

Dr. Oswaldo Briceño, Infectólogo, Coordinador Regional SIDA/ITS, Edo. Monagas.

Dr. Martín Carballo, Internista Infectólogo, Hospital Universitario Caracas, Caracas.

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

Dra. Yelitza Castillo, Internista Infectólogo, Hospital IVSS "Ángel Larraide", Estado Carabobo.

Dra. Milvida Castrillo, Infectólogo, Hospital CAI, Estado Carabobo.

Dr. Julio Castro, Internista Infectólogo, Instituto Medicina Tropical "Félix Pifano", UCV, Caracas.

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

Dra. Krisel Contreras, Internista Infectólogo, Hospital IVSS "Patrocinio Peñuela Ruiz", Estado Táchira.

Dra. Elida Dapena, Pediatra, Coordinador Regional SIDA/ITS, Estado Lara.

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

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

Dra. María Dolores Fernández, Internista Infectólogo, Hospital "Julio Carrasquel", Estado Aragua.

Dr. Salvatore Ferraro, Pediatra Infectólogo, Ambulatorio Urbano tipo III "Manoas", Estado Bolívar.

Dra. Adayza Figueredo, Infectólogo, Hospital Universitario Caracas, Caracas.

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

Dra. Marbelys Hernández, Internista Infectólogo, Programa Nacional SIDA/ITS, MPPS, Caracas.

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

Dra. María Eugenia Landaeta, Internista Infectólogo, Hospital Universitario Caracas. Presidente SVI.

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

Dra. Deisy Matos, Coordinador Programa Nacional SIDA/ITS, MPPS, Caracas.

Dra. Moraima Molina, Internista Infectólogo, Caracas.

Dra. Maribel Morillo, Infectólogo, Hospital "Antonio Patricio de Alcalá", Estado Sucre.

Dra. Laura Naranjo, Pediatra Infectólogo, Instituto Medicina Tropical "Félix Pifano", UCV, Caracas.

Dra. Graciela Niebla, Médico Tropical, Salud Pública, Coordinador Ambulatorio Urbano tipo III "Manoas", Estado Bolívar.

Dr. John Ossenkopp, Internista Infectólogo, Instituto Medicina Tropical "Félix Pifano", UCV, Caracas.

Dra. Novella Rojas, Infectólogo, Instituto de Hematología, Caracas.

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

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

Dra. Cristina Royero, Internista Infectólogo, Hospital CAI, Estado Carabobo.

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

Dra. Marisol Sandoval, Internista Infectólogo, Hospital Universitario "Ruiz y Páez", Estado Bolívar.

Dra. Miriam Sotolongo, Inmunólogo, Ambulatorio Urbano III, "Dr. Francisco Gómez", Estado Zulia.

Dr. José Suárez, Pediatra Infectólogo, Instituto Medicina Tropical "Félix Pifano", UCV, Caracas.

Dr. Jair Vargas, Internista Infectólogo, Ambulatorio "La Guaira", Estado Vargas.

Dra. Luzmary Vásquez, Internista Inmunólogo, Hospital Barquisimeto, Estado Lara.

Dr. Héctor Villalobos, Pediatra, Hospital Universitario Zulia, Maracaibo.

ASESOR PARA LA VALIDACIÓN INTERNACIONAL

Dra. Bertha Gómez, Asesora Subregional en VIH/SIDA/ITS, Países Andinos, OPS/OMS.

ABREVIATURAS

ABC Abacavir	LGP Linfadenopatía generalizada persistente
ADN Ácido desoxirribonucleico	LPV/r Lopinavir/ritonavir
AINES Antiinflamatorio no esteroideo	MAC Complejo mycobacterium avium
AL Acidosis láctica	MMR Sarampión, rubéola y parotiditis
ALT Alanina aminotransferasa (o TGP: transaminasa glutámico pirúvica)	NVP Nevirapina
APA Academia Pediatría americana	OMS Organización Mundial de la Salud
ARN Ácido ribonucleico	OPS Organización Panamericana de la Salud
ARVs Antirretrovirales	PACTG Grupo de Ensayos Clínicos del Sida Pediátrico (del inglés "Paediatric AIDS Clinical Trials Group")
ATV Atazanavir	PCR Reacción en cadena de la polimerasa
AST Aspartato aminotransferasa (o TGO: transaminasa glutámico oxalacética)	PCP Neumonía por Pneumocystis jirovecii (antes P. carinii)
AZT Zidovudina (también conocida como ZDV)	PPD Derivado Proteico Purificado
CDC Center for disease control and prevention	PPE Profilaxis Postexposición laboral
CMV Citomegalovirus	PPEn Profilaxis Postexposición no laboral
CPK Creatinfosfoquinasa	PTI Púrpura trombocitopénica idiopática
COL Colesterol	PVV Persona que vive con VIH
CVP Carga Viral plasmática	RTV Ritonavir
D4T Stavudina	R Ritonavir en dosis bajas
DDI Didanosina	RAL o RGV Raltegravir
DE Desviación estándar	RN Recién Nacido(a)
DRV Darunavir	SRA Síndrome retroviral agudo
DTP Toxoides Difteria, Tétanos, pertussis	SIDA Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
EFV Efavirenz	SNC Sistema nervioso central
ELISA Ensayo inmuno enzimático absorbente (“Enzyme Linked Immunosorbent Assay”)	SQV Saquinavir
ETS Enfermedad transmisión sexual	SIRI Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
FDA Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos	SK Sarcoma Kaposi
FPV Fosamprenavir	TARV Tratamiento antirretroviral
HBIG inmunoglobulina para hepatitis B	TB Tuberculosis
HD Histoplasmosis diseminada	TB MDR Tuberculosis multidrogorresistente o multiresistente
HSB Hombre que tiene sexo con hombre	TDF Tenofovir disoproxil fumarato
HZ Herpes Zoster	3TC Lamivudina
IDV Indinavir	TMP/SMX Trimetoprima sulfametoxazol (también denominado clotrimoxazol)
IF Inhibidores de Fusión	TMI Transmisión maternoinfantil del VIH
Ig Inmunoglobulina	Trig Triglicéridos
IGIV Inmunoglobulina endovenosa	TS Trabajadoras y trabajadores de la Salud
II Inhibidores de Integrasa	T20 Enfuvirtide
IO Infecciones Oportunistas	TV Transmisión vertical
IP Inhibidor de la proteasa	VE valor esperado
IP/r Inhibidor de la proteasa reforzado con dosis bajas de RTV	VHS Virus herpes simple
IPV Vacuna de poliovirus inactivado	VHB Virus de la Hepatitis B
IET Interrupciones estructuradas del tratamiento	VHC Virus de la Hepatitis C
ITRN Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa	VHS Virus del Herpes simple
ITRNN Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa	VIH Virus de la Inmunodeficiencia Humana
ITS Infecciones de transmisión sexual	VPH Virus de Papiloma Humano
LCR líquido cefalorraquídeo	VPC7 Vacuna polisacárida conjugada 7 valente
LES Lupus eritematoso sistémico	VPP23 Vacuna polisacárida 23 valente
LT CD4 Linfocito T con receptores CD4+	VZIG Inmunoglobulina para varicela zoster
LDH Deshidrogenasa láctica	UDVP Usuarios de drogas endovenosas
	Wb Western blot

ÍNDICE

Autoridades del Ministerio Poder Popular para la Salud	2
Autores (Comité Científico)	3
Abreviaturas	4
Índice	5
 Presentación de la guía de tratamiento	9
 Consideraciones Generales	10
Objetivos de tratamiento antirretroviral	10
Estrategias para lograr los objetivos	10
 Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral (TARV)	11
Manifestaciones clínicas: Evaluación clínica y de laboratorio	12
Seguimiento de las personas sin TARV	12
Seguimiento de las personas en las que se inició TARV	13
Clasificación CDC y OMS	15
Linfocitos T CD4 y Carga viral plasmática	16
 Test de Resistencia. Resistencia del VIH a medicamentos antirretrovirales	17
Usos en la práctica clínica: requisitos para su solicitud e indicaciones	17
Recomendaciones para la toma y envío de muestra para el test	19
 Infección aguda o reciente por el VIH	19
Diagnóstico: Métodos diagnósticos	19
Tratamiento: riesgos y beneficios potenciales	20
 Infección crónica por el VIH	21
Pacientes adultos sin TARV previo: Indicaciones de TARV	21
Consideraciones para el inicio del TARV basadas en evidencia	23
Esquemas de ARV de inicio recomendados	24
Selección de los ITRN	24
Combinaciones de TARV basados en ITRNN	25
Combinaciones de TARV basados en IP/r	26
Esquemas y componentes de TARV no recomendados	27
Seguimiento en los primeros 6 meses del TARV	28
Síndrome de Reconstitución inmunológica (SIRI)	29
Definición clínica, Diagnóstico y tratamiento	29
 Pacientes adultos con TARV previo	31
Cambio de TARV: situaciones donde debe considerarse	31
Cambio debido a efecto adverso o intolerancia	31
Cambio por fracaso terapéutico	33
Falla virológica	33
Falla inmunológica	34

Falla clínica	34
Cambio de TARV posterior a un primer fracaso (TARV segunda línea)	36
Mutaciones más frecuentes para los ARVs	37
Cambio de TARV posterior a más de un fracaso terapéutico	39
Tratamiento en el paciente con escasas opciones terapéuticas.....	41
Tratamientos con pautas no supresoras.....	42
Interrupciones de tratamientos	43
Medicamentos ARVs disponibles en el país	43
Análisis económico de ARVs: Farmacoeconomía	43
Nombres de ARVs disponibles, presentación, costo	44
Comparación de costos en esquemas de ARVs	45
Características de los ARVs.....	48
Efectos adversos (EA) de los ARVs. Estimación del grado de gravedad de los EA.....	48
Interacciones medicamentosas de los ARVs.....	51
Embarazo y VIH	52
Recomendaciones preconcepcionales para la mujer con VIH.....	52
Estudios clínicos que han demostrado utilidad en la prevención de la TV	53
Actuación ante la mujer embarazada infectada por el VIH.....	54
Exámenes que debe realizarse la mujer VIH embarazada.....	56
TARV en el embarazo	56
Selección de los ARVs en mujeres embarazadas: ITRN, ITRNN, IP.....	57
Esquemas recomendados	59
Datos relevantes preclínicos y clínicos de los ARV	60
Consideraciones prácticas: Algoritmos de actuación	61
Mujer embarazada con infección por el VIH conocida y sin TARV previo	61
Mujer embarazada con infección por el VIH conocida y con TARV previo	62
Mujer embarazada diagnosticada en el tercer trimestre del embarazo	62
Mujer embarazada con infección por el VIH no conocida durante el embarazo.....	62
Monitoreo de la mujer y del feto	63
Efectos adversos	63
Conducta en la culminación (parto vs cesárea) del embarazo	64
Uso de la ZDV intravenosa	65
Recomendaciones durante el puerperio	65
Manejo del recién nacido expuesto al VIH.....	66
Niños y adolescentes con infección por el VIH	66
Diagnóstico de la Infección por el VIH	67
Monitoreo clínico y de laboratorio	68
Clasificación clínica (CDC) /OMS	70
Categorías inmunológicas	71
Correlación entre CVP, porcentaje CD4% y riesgo de muerte.....	71

Recomendaciones terapéuticas	72
Indicaciones para el inicio de TARV	72
Menores de 12 meses, niños de 1-5 años, mayores de 5 años, adolescentes	72
Esquemas de inicio recomendados para niños y adolescentes	73
Esquemas de ARVs no recomendados	74
Dosificación de ARVs en niños	74
Indicaciones para el cambio de TARV	77
Consideraciones virológicas	77
Consideraciones inmunológicas	78
Consideraciones clínicas	78
Adherencia o apego al tratamiento antirretroviral	78
Definición, factores que influyen en el apego o adherencia	78
Causas de incumplimiento al TARV y estrategias para mejorar la adherencia	81
Profilaxis post-exposición (PPE)	82
Profilaxis post-exposición ocupacional	82
Factores de riesgo asociados con la transmisión del VIH ocupacional	83
Recomendaciones generales para el TS	84
Inicio de la PPE	85
Severidad de la exposición, Esquemas de ARVs para PPE	86
Profilaxis post-exposición durante el embarazo	87
Profilaxis post-exposición no ocupacional (PPE_n)	87
Definición, tiempo de inicio de la PPE _n	87
Recomendaciones generales para la PPE _n	89
Esquemas de ARVs para PPE _n	90
Prevención del VIH y otras ITS en casos de abuso sexual agudo	91
Recomendaciones para la inmunización en los pacientes con VIH/SIDA	91
Niños	91
Adultos	95
Adultos viajeros	97
Anexos	98
Anexo 1: ARVs ajustados de acuerdo a Insuficiencia renal o hepática	98
Anexo 2: Interacciones medicamentosas entre ARVs	102
Anexo 3: Interacciones medicamentosas con otras drogas	104
Referencias bibliográficas	107
Glosario	125

PRESENTACIÓN

Los conocimientos sobre el **Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)** siguen evolucionando. Cada día son más los medicamentos antirretrovirales (ARVs) con diferentes mecanismos de acción, disponibles para detener el avance de la infección y la progresión de la enfermedad; sin embargo, no siempre están disponibles en los países en vías de desarrollo ya sea porque no se comercializan en el país o porque los recursos no permiten adquirirlos.

El **Programa Nacional de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida/Infecciones de Transmisión Sexual (PNSIDA/ITS) del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) de Venezuela** cuenta con una política de distribución gratuita, sin discriminación y con equidad de los ARVs para las personas que lo requieren, asegurando la continuidad en su distribución, al garantizar los recursos necesarios para ello, lo cual ha mejorado el pronóstico de las personas que viven con el VIH/SIDA en el país.

Esta tercera edición de esta guía de TARV fue elaborada por grupos de trabajo conformados por médicos especialistas en VIH, quienes trabajan para instituciones del Sector Salud público adscritas al MPPS o al IVSS, con la participación activa de miembros de las Sociedades Venezolanas de Infectología, Pediatría e Inmunología y por primera vez la inclusión de la Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología y con la validación internacional de la **Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS)**.

Esta Guía (pauta) contempla el TARV en niños, niñas, adolescentes, adultos, mujeres en edad fértil y embarazadas. Solo se hace mención de algunos conceptos básicos de adherencia, profilaxis postexposición ocupacional (PPE) y no ocupacional (PPE_n), ya que estos son desarrollados ampliamente en otros documentos.

Para la actualización de esta pauta se han revisado los datos científicos presentados en revistas científicas o congresos, pautas de TARV internacionales, estudios o ensayos clínicos. Basándose en estos datos el comité revisor/autor ha realizado las recomendaciones para este documento, adaptado a la realidad del país. En estas pautas se han seguido los **niveles de recomendación basados en Medicina basada en la evidencia**: nivel A: estudios aleatorizados y controlados, nivel B: estudios de cohortes o de casos y controles y nivel C: estudios descriptivos u opinión de expertos.

Como acuerdo del PNSIDA/ITS y del MPPS, la aplicación de esta GUIA (PAUTA) es obligatoria en todas las Instituciones del Sector Salud en donde se realicen consultas para las personas que viven con VIH (PVV). Su *obligatoriedad es relevante en el mejor interés de los pacientes*, y aunque el TARV inicial debe ser individualizado, debe beneficiar al mayor número de pacientes en el país, manteniendo una visión clínica y de salud pública, considerando la bibliografía disponible sobre potencia, eficacia clínica y virológica, seguridad, tolerabilidad y durabilidad de los medicamentos, así como los costos de los ARVs disponibles y comercializados en el país.

CONSIDERACIONES GENERALES

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV)

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

ESTRATEGIAS PARA LOGRAR LOS OBJETIVOS

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

PARÁMETROS PARA GUIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV)

La evaluación médica inicial es de gran importancia, una vez diagnosticada la infección por VIH, debe evaluarse la condición clínica del paciente, la presencia de Infecciones Oportunistas (IO), neoplasias asociadas y otras enfermedades concomitantes, con la finalidad de definir la necesidad de inicio de profilaxis o tratamiento de IO y/o TARV. También permite evaluar la capacidad de comprensión y adherencia del paciente y proporcionar información sobre el VIH/SIDA y su prevención.

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

Historia clínica completa (haciendo énfasis):

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

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

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Exploración física

- Minuciosa y completa, debe incluirse el área genital.

Exámenes de laboratorio

- Confirmación de la infección por el VIH.
- Hematología completa, LDH, transaminasas, bilirrubina total y fraccionada, proteínas, funcionalismo renal y perfil lipídico.
- VDRL cualitativo y cuantitativo.
- PPD.
- Serología para hepatitis A, B y C (ver consenso Hepatitis B y C/VIH, 2008), serología toxoplasmosis (anti IgG) y Hongos.
- Contaje de linfocitos T CD4 y CVP.
- Radiografía de tórax (si por clínica lo amerita).
- Citología vaginal, si es mujer.

Recomendaciones especiales

- Valoración oftalmológica si el conteo de linfocitos T CD4 es < 200 células/ml.

SEGUIMIENTO DE LA PERSONA QUE NO CUMPLA CRITERIOS O NO DESEE INICIAR EL TARV EN EL MOMENTO ACTUAL

- Evaluación psicológica, con apoyo individual y/o de grupo.
- Evaluación clínica cada 4 a 6 meses. En las consultas realizar la búsqueda de datos de progresión de enfermedad.
- Solicitar conteo de linfocitos T CD4 cada 4 a 6 meses. La solicitud en un tiempo menor solo debe hacerse si presenta datos clínicos de progresión de la enfermedad, considerando también los exámenes de laboratorios adicionales según requerimientos del paciente y criterio médico.
- Evaluación psicológica y socio-familiar.

SEGUIMIENTO DE LAS PERSONAS EN LAS QUE SE INICIÓ EL TARV

- En las visitas de seguimiento se debe realizar un examen físico detallado, investigar sobre efectos adversos de los ARVs, seguir informando y promocionando la adherencia como componente fundamental para el éxito del TARV, insistir en la prevención, tomar decisiones sobre las profilaxis, inmunizaciones así como realizar exámenes de laboratorio para monitorizar la toxicidad de los ARVs usados y controlar su evolución clínica, aún antes de que se presenten síntomas clínicos.
- **Entre los exámenes que deben realizarse están:**
 - **Hematología completa:** si utiliza AZT (mínimo cada 3 meses).
 - **Examen general de orina y control de BUN/Creatinina:** si utiliza Indinavir o Tenofovir (mínimo cada 3 meses).
 - **Control de Glicemia y perfil lipídico:** Si utiliza esquemas basados en IP/rtv (por lo menos cada 6 meses).
 - **Transaminasas:** cada 3 meses, en caso de utilizar IP/rtv o ITRNN.
 - **Control de amilasas:** sobre todo en caso de estar cumpliendo D4T o DDI (cada 6 meses)
 - **Además realizar PPD, VDRL:** anualmente y **citología:** vaginal y rectal cada 6 meses, así como solicitar anualmente aquellas serologías consideradas por el médico.

CLASIFICACIÓN CDC Y OMS

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

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

Categorías clínicas

- **Categoría A:** Se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente (LGP).
- **Categoría B:** Se aplica a los pacientes que presentan o han presentado enfermedades relacionadas con VIH (no pertenecientes a la categoría A o C) o cuyo manejo o tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por VIH. **Como ejemplo podemos tener las siguientes patologías:**

Angiomatosis bacilar, Candidiasis oral, Candidiasis vulvovaginal persistente frecuente o que no responden al tratamiento, Displasia cervical o carcinoma in situ, Temperatura superior de 38,5 °C o diarrea de más de un mes de duración, Leucoplasia oral vellosa, Herpes zoster (dos episodios o uno que afecte a más de un dermatoma), Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), Listeriosis, Enfermedad inflamatoria pélvica, Neuropatía periférica.

- **Categoría C:** Se aplica a los pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA y no existan otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarla. **En esta categoría están las siguientes:** Candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofágica, Criptococosis extrapulmonar, Criptosporidiasis o isosporidiasis con diarrea más de un mes, Infección por **Citomegalovirus** (CMV) (en otra localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos), Retinitis por CMV, Encefalopatía por VIH, Herpes simple que causa una úlcera cutánea de más de un mes de evolución, bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, Histoplasmosis diseminada (HD), Sarcoma de Kaposi (SK), Linfoma de Burkitt o equivalente, Linfoma inmunoblástico o equivalente, Linfoma cerebral primario o equivalente, TB pulmonar, extrapulmonar o diseminada, Infección por **M. avium** intracelular o **M. kansasii** diseminada o extrapulmonar, Infección por otras micobacterias extrapulmonar o diseminada, Neumonía por **P. jirovecii** (PCP), Neumonía recurrente (más de 2 episodios/año), Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), Sepsis recurrente por Salmonella sp. diferente a **S. typhi**, Toxoplasmosis cerebral, Síndrome de desgaste (Wasting syndrome), Carcinoma de cérvix invasivo, Coccidiomicosis diseminada (en una localización diferente o además de la pulmonar o los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).

Las categorías inmunológicas del VIH, se evidencian en la **Tabla 1**. Existe una clasificación clínica de OMS, en 4 estadios (**Ver Tabla 2**).

Tabla 1. Categorías inmunológicas del VIH

Categoría de Linfocitos T CD4	Categoría clínica		
	A	B	C
$\geq 500 /\text{mm}^3$	A1	B1	C1
200 - 499/ mm^3	A2	B2	C2
$<200/\text{mm}^3$	A3	B3	C3

- **Categoría 1:** Linfocitos T CD4 mayor o igual a $500/\text{mm}^3$ en número absoluto o bien linfocitos T CD4 mayor o igual al 29%.
- **Categoría 2:** Linfocitos T CD4 entre 200 y $499/\text{mm}^3$ o bien entre 14-28%.
- **Categoría 3:** Linfocitos T CD4 menor de $200/\text{mm}^3$ o bien linfocitos T CD4 menor del 14%.

Los cuadros resaltados (C y Linfocitos T CD4 menor de $200/\text{mm}^3$ o bien linfocitos T CD4 menor del 14%) indican expansión de la **definición de vigilancia del sida**. Las categorías A3, B3 y C deben notificarse como SIDA.

Tabla 2. Clasificación clínica según OMS

Estadío clínico 1 OMS	• Sin síntomas clínicos. • Puede tener adenomegalia generalizada (AG). • Escala funcional 1: Actividad normal.
Estadío clínico 2 OMS	• Pérdida de peso $< 10\%$. • Exantema cutáneo menor. • Herpes Zoster (HZ). • Infecciones respiratorias altas recurrentes. • Escala funcional 2: sintomática, pero con actividad normal.
Estadío clínico 3 OMS	• Pérdida de peso $>10\%$. • Diarrea crónica > 1 mes. • Fiebre recurrente >1 mes. • Candidiasis oral. • TB pulmonar. • Escala funcional 3: En cama $< 50\%$ del día durante el último mes.

Estadio clínico 4 OMS

- Meningitis criptocócica.
- Toxoplasmosis cerebral.
- Sarcoma Kaposi (SK).
- Demencia.
- Escala funcional 4: En cama > 50% del día durante el último mes.

LÍFOCITOS T CD4

Es el mayor indicador clínico de inmunocompetencia. Representa el parámetro más importante para decidir iniciar el TARV. El conteo de linfocitos T CD4 determina: Cuando iniciar el TARV, la evaluación de la respuesta y la evaluación de la necesidad de profilaxis para prevención de IO.

Contaje de linfocitos T CD4 como monitoreo a la respuesta terapéutica:

Una adecuada respuesta terapéutica se obtiene cuando aumenta de 100 a 150 células/mm³ por año. Deben realizarse por lo menos 2 controles de linfocitos T CD4 al año, y solo se hará más frecuentemente (máximo 4 año) en aquellos pacientes cuyas condiciones y/o características particulares lo ameriten y sean considerados de una manera justificada por sus médicos tratantes.

El conteo de linfocitos T CD4 es un criterio menos importante que la CVP para decidir cambios en el tratamiento ya que el fracaso inmunológico va precedido del fracaso virológico.

CARGA VIRAL PLASMÁTICA (CVP)

La CVP es el principal parámetro para evaluar la eficacia del TARV y para definir el fracaso del mismo y, para tomar decisiones de cambio de tratamiento. Actualmente se admite que la CVP es un criterio secundario para el inicio del TARV, complementario a la cifra de linfocitos CD4.

Desciende rápidamente (1-2 log₁₀/mL) tras iniciar el TARV, correlacionándose con la duración de la respuesta. En pacientes sin tratamiento previo, los niveles indetectables de la CVP por las técnicas convencionales (<400/50 copias/mL) suelen alcanzarse tras un período medio de 3-8 semanas de TARV. Frecuencia de los controles: realizarse esta determinación cada 4 meses, aunque puede ser menos frecuentes en pacientes estables (2 al año). El método utilizado en Venezuela es: Amplicor VIH-monitor 1,5 (RT-PCR). Se recomiendan por lo menos 2 controles de CVP al año, y solo se hará más frecuentemente (máximo 3-4 año) en aquellos pacientes cuyas condiciones y/o características particulares lo ameriten y sean considerados de una manera justificada por sus médicos tratantes.

TEST DE RESISTENCIA. RESISTENCIA DEL VIH A MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES

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

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

- Rápido recambio (turnover) del VIH-1 (vida media del virus libre < 2 horas).
- Alta velocidad de error en la transcriptasa reversa (TR) que origina mutaciones al azar, algunas con características fenotípicas bien determinadas lo cual origina variantes virales llamadas cuasiespecies.
- La gran replicación del virus (cerca de 10 billones de viriones por día) y durante un largo tiempo (≥ 10 años).
- Inadecuado apego o cumplimiento (adherencia) al TARV.
- Supresión incompleta del virus en personas con TARV (por terapia subóptima, mala adherencia, mala absorción, interacción medicamentosa).
- Diferente magnitud en el grado de resistencia que confieren esas mutaciones.

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

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

USOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: REQUISITOS PARA SU SOLICITUD

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

Tabla 3. Indicaciones para test de resistencia

INDICACION TEST	CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE ELEGIBLE
INFECCIÓN AGUDA	Recomendado en: Pacientes con IO afectados severamente y en los que se ha decidido inicio de TARV. No se recomienda para todos los casos diagnósticos sobre todo si se presentan con síntomas leves.
INFECCIÓN CRÓNICA EMBARAZADAS	Recomendado en: a. Mujeres embarazadas con historia previa de TARV en la cual se sospeche resistencia viral (y sea explicada claramente en la solicitud del test). b. Embarazadas con falla virológica comprobada después de 4 semanas de inicio de TARV.
INFECCIÓN CRÓNICA NIÑOS	Recomendado en: a. Niños cuyas madres recibieron TARV durante el embarazo en las que hubo falla terapéutica o se sospecha resistencia viral. En los casos cuyas madres tengan un test de resistencia reciente (realizado durante el embarazo) se utilizará dicho test para orientar el TARV del niño en base a estos resultados. b. Paciente menor de 13 años que después de un mínimo de 4-6 meses de iniciado el primer esquema de TARV sobre todo si es IP, no se evidencie en 2 controles de CVP sucesivos el logro de alguna de las siguientes condiciones: niveles indetectables de CVP, niveles de menos de 5000 copias RNA/ml o descenso entre 1,5 a 2 log del nivel de CVP de inicio o cuando hay un incremento en la CVP a niveles mayores de 5000 copias RNA/ml o incrementos $> 0,5 \log_{10}$ en pacientes mayores de 2 años de edad o $> 0,7 \log_{10}$ en pacientes menores de 2 años de edad.
INFECCIÓN CRÓNICA ADULTOS	Recomendado en: a. Paciente que cumple IP/r por más de 1 año (aunque sea primera falla), con adherencia aunque sea irregular y CVP detectable(s) en un tiempo de 6 meses. En caso de falla a primer esquema con ITRNN (EFV o NVP) o ABC/AZT/3TC, no se recomienda ya que puede hacerse cambio empírico del TARV. b. Pacientes mayores de 13 años con segunda, tercera y cuarta falla virológica (o supresión virológica subóptima) para determinar las drogas ARVs más efectivas para hacer un nuevo esquema más óptimo y eficaz, de ser posible.

Recomendaciones para la toma y envío de muestra para el Test de Resistencia son:

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

Enviar inmediatamente al centro de referencia (Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”) en hielo seco. Evitar el congelamiento y descongelamiento de la muestra.

Las muestras deben ser debidamente identificadas con el nombre del paciente y fecha de toma consignando la historia clínica del paciente (ficha de solicitud).

Existen otras pruebas no disponibles en Venezuela como: Monitoreo de niveles plasmáticos de ARVs, HLA-B*5701 y Ensayos de Tropismo.

INFECCIÓN AGUDA O RECIENTE POR VIH

Es el período comprendido entre la transmisión del virus y la seroconversión completa, definido por un Western Blot positivo en un tiempo aproximado de 30 días, pudiendo ser más prolongado hasta 6-12 meses (Infección reciente por VIH). **Con los test más sensibles estos períodos de ventana se han acortado.**

El 40-90% de los pacientes presentan manifestaciones clínicas inespecíficas como: fiebre, rash, faringitis, mialgias, artralgias, cefalea, pérdida de peso, náuseas, diarrea, úlceras mucosas, adenopatías y alteraciones neurológicas como meningitis aséptica (24%), parálisis facial, radiculopatía. Esta afectación se conoce como **Síndrome Retroviral Agudo (SRA)**, se presenta luego de 2-6 semanas de la transmisión y puede tener una duración de 2-10 semanas. Rara vez ocurre miopericarditis, o aparición de IO como candidiasis, infección por CMV o neumonía por PCP.

Se puede evidenciar leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y elevación de las transaminasas, además de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es difícil por su presentación inespecífica, por lo que la anamnesis detallada de los posibles factores de riesgo de transmisión de la infección del VIH debe ser tomada en cuenta, como: relaciones sexuales de riesgo, abuso sexual agudo, pareja seropositiva, hombre que tiene sexo con hombre (HSH) con conductas de riesgo, transfusiones sanguíneas previas, uso de drogas endovenosas (UDV), entre otros. Las pruebas de rutina de detección de anticuerpos de VIH (ELISA) se mantienen negativos por 4-5 semanas de la infección.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

- Clínica compatible con SRA, en paciente con factores de riesgo a infección reciente.
- Anticuerpos contra virus de VIH-1 negativo (ELISA o Western Blot, al igual que pruebas rápidas negativas o discordantes).
- Anticuerpos ultrasensibles positivos, pero con Anticuerpos poco sensibles, denominados “detuned”, negativos, que sugieren infección reciente.
- CVP para VIH-1 positiva por reacción cadena polimerasa (PCR), especialmente con valores por encima de 10.000 copias/ml (muchas veces por encima de un millón de copias/ml).
- Antígeno p24 positivo.

Es de hacer notar que pruebas rápidas de Anticuerpos discordantes tienen valor predictivo positivo de 33%. En Western Blot la primera banda en ser detectada es la de p24, aunque en este período es considerado “indeterminado”, dato a considerar como posibilidad de infección aguda por VIH. La detección de RNA de VIH-1 por PCR no está aprobado para diagnóstico de infección por VIH.

El diagnóstico por prueba de antígeno p24 standard tiene una sensibilidad de 75%, que aumenta al 88% con pruebas ultrasensibles, manteniendo una especificidad de más de 99%, no práctico para localidades con recursos limitados.

TRATAMIENTO

Existen estudios donde se ha suministrado como tratamiento agudo (en las primeras 2 semanas), o como tratamiento temprano (de 2 semanas a 6 meses),

con posterior interrupción del mismo demostrándose que hay mejores niveles de linfocitos T CD4 estadísticamente significativos a las 24, 48 y 72 semanas después de su suspensión, sin embargo no han existido mayores beneficios en cuanto a la CVP.

En base a esto se han señalado algunas ventajas del inicio del TARV durante la infección aguda que incluyen: preservación de la respuesta inmune celular, disminución de la CVP basal y del pool de virus latente con limitación de la evolución y diversidad viral, disminución de la transmisión y disminución de los síntomas del SRA. **Sin embargo hasta ahora, los datos evidenciados son insuficientes para realizar esa recomendación.**

INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIH

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

Criterios Diagnósticos para Infección Crónica por VIH:

- Personas con síntomas atribuibles a la enfermedad y 1 prueba de ELISA positiva.
- Individuos asintomáticos con dos pruebas de ELISA positivas y adicionalmente anticuerpos específicos identificados por Western blot (patrón “reactivo” de al menos dos de las siguientes bandas: p24, gp41 y/ o gp120/160).
- Otros métodos diagnósticos son: PCR cualitativo o cuantitativo (CVP) y detección de antígenos p24.

PACIENTES ADULTOS SIN TARV PREVIO

La decisión de iniciar TARV debe basarse principalmente en el conteo de linfocitos T CD4 y la sintomatología.

En los pacientes con **infección por VIH sintomática** (eventos B y C de la clasificación del CDC) **se recomienda iniciar TARV** en todos los casos (nivel A).

En pacientes asintomáticos el inicio se basará en la cifra de linfocitos T CD4, la presencia de comorbilidades o características individuales del paciente.

En algunos casos se considerará la CVP. La solicitud del TARV debe ser hecha por médicos especialistas en VIH con firma autorizada por el PNSIDA/ITS (MPPS).

Se Indicará el TARV en:

- Pacientes con síntomas atribuibles a la infección por VIH o que hayan padecido cualquier evento que defina SIDA (nivel A).
- Pacientes con recuentos de CD4 menor de 200 cel/mm³ y/o menor de 15% (nivel A).
- En los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 entre 200 y 350 cel/mm³ (nivel B), debe considerarse el inicio del TARV, pues estudios clínicos han demostrado que este grupo tiene menor riesgo de mortalidad o eventos definitorios de SIDA, en comparación con pacientes que inician con contajes de linfocitos T CD4 menores a 200 cel/mm³. Adicionalmente se ha podido demostrar que la respuesta inmunológica y virológica a largo plazo es mejor en individuos que inician el TARV con un número mayor de linfocitos T CD4.
- Pacientes coinfectados por VIH y virus de Hepatitis B (VHB), que requieran tratamiento para el VIH (sobre todo en pacientes con contajes de linfocitos T CD4 menores de 350 cel/mm³), se recomienda iniciar TARV, con combinación de Lamivudine (3TC) y Tenofovir (TDF). No usar Monoterapia con 3TC o TDF, ni Entecavir de inicio en estos pacientes, ni en pacientes sin TARV ya que inducen la aparición de mutaciones en el VIH que le confieren resistencia a los ARVs (ver consenso de Hepatitis B y C crónica y VIH, 2008).
- Embarazadas con infección por VIH independientemente de la CVP y del contaje de linfocitos T CD4.
- Pacientes con diagnóstico de nefropatía asociada al VIH, independientemente del valor de linfocitos T CD4 y CVP, debido a que el TARV retarda la progresión de la nefropatía (ver **Tabla 4**).

Tabla 4. Indicaciones de TARV de inicio

Síntomas VIH	Células CD4/mm ³	Iniciar Tratamiento	Comentario
Si	Cualquier valor	Si	*El riesgo de progresión a SIDA también depende de la CVP: considerar si la CVP > 100.000 copias/ml. Individualizar casos
No	<200 o menor al 15%	Si	
No	≥200 a ≤350	Recomendar	
No	>350	No*	
Consideraciones especiales:			
Embarazadas	Cualquier valor	Si	Preferiblemente el manejo conjunto con Hepatólogo o Gastroenterólogo.
Nefropatía asociada a VIH.	Cualquier valor	Si	
Coinfección con virus Hepatitis B (HBV)	Cualquier valor (Ver consenso Hepatitis B y C crónica/VIH)	Si	

CONSIDERACIONES PARA EL INICIO DEL TARV BASADAS EN EVIDENCIA

- En el momento actual el **TARV de elección** se basa en combinaciones de al menos tres drogas, debido a que detiene la progresión clínica, disminuye los ingresos hospitalarios, los costos asociados y reduce la mortalidad asociada a la infección.
- La **adherencia** al TARV desempeña un papel primordial en el grado y en la duración de la respuesta.
- La aparición de **resistencia** es un fenómeno inevitable cuando el VIH se expone a la presión selectiva de uno o más fármacos que no consiguen suprimir completamente la replicación viral.
- La **complejidad creciente del TARV implica que su indicación y manejo debe realizarse por personal médico especializado y experto.**

En cualquier caso, la elección de un régimen determinado debe individualizarse. En el momento actual disponemos de múltiples pautas de TARV de eficacia similar. En este contexto este comité de consenso debe destacar la importancia creciente del costo de los ARVs para establecer las **pautas de tratamiento preferentes**.

Expectativas en la selección de el TARV inicial:

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

- **Potencia:** Ensayos clínicos que demuestran efectos sostenidos en disminución de la carga viral y elevación de los linfocitos T CD4.
- **Conveniencia:** número de tabletas/día, actividades del paciente, frecuencia de dosis y relación con las comidas.
- **Consideración de co-morbilidades** tales como: riesgo o presencia de enfermedad cardiovascular, depresión, DM, TB, hepatitis B o C crónica, etc.
- **Evaluar interacciones con otras drogas y los posibles efectos adversos.**
- **Sexo y conteo de linfocitos T CD4.**
- **Deseo o posibilidad de embarazo.**

ESQUEMAS DE ARV DE INICIO RECOMENDADOS

SELECCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA REVERSA NUCLEÓSIDOS (ITRN)

En Venezuela, se comercializan seis (6) ITRN: Lamivudina (3TC), Didanosina (DDi), Stavudina (D4T), Zidovudina (AZT ó ZDV), Abacavir (ABC), las combinaciones de Abacavir-Zidovudina-Lamivudina y Zidovudina-Lamivudina y el ITR nucleótido, Tenofovir (TDF).

Se recomienda con respecto a los ITRN dos columnas. ***La aprobación de las siguientes combinaciones se realizará dependiendo de la disponibilidad de los productos en inventario*** y de acuerdo a las características, hábitos y comorbilidades del paciente, buscando cumplir el objetivo de beneficiar al mayor número de personas que viven con VIH (PVV) en el país:

COLUMNA A		COLUMNA B	
TENOFOVIR*			
ABACAVIR*	+	LAMIVUDINA	
ZIDOVUDINA			
DIDANOSINA*			

*La combinación de estos ITRN, permite administrarlos una o dos veces al día, lo cual puede favorecer la adherencia al TARV. Obsérvese que ***no se está recomendando D4T como inicio de TARV para ningún paciente.***

Estos ITRN deben ser combinados de primera elección con un ITRNN o un Inhibidor de Proteasa (IP) reforzado con bajas dosis de ritonavir.

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

Solo dos (2) ITRNN están comercializados en Venezuela: Nevirapina (NVP) y Efavirenz (EFV). Sus principales características son descritas posteriormente. Ambos fármacos son inductores del citocromo P450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas.

EFAVIRENZ (EFV)

EFV ha demostrado su eficacia en pacientes con CVP >100.000 copias/mL o gravemente inmunodeprimidos (50-100 linfocitos T CD4/mm³) y es capaz de suprimir la CV en tejido linfático de forma similar a los regímenes con IP.

EFV está contraindicado en embarazadas por el riesgo de posible teratogenicidad. Debería evitarse también en aquellas mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos seguros o que deseen quedarse embarazadas en los próximos meses al inicio del TARV. Asimismo debería evitarse en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves. EFV puede producir mareos, trastornos de la concentración y/o somnolencia. Se deberá informar a los pacientes que, si presentan estos síntomas, deberán evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar maquinaria pesada.

NEVIRAPINA (NVP)

La NVP ha demostrado un efecto virológico sostenido en pacientes sin TARV previo. **Es importante recordar que:** la NVP debe administrarse con **precaución** en pacientes con hepatopatía crónica, pacientes coinfectados con virus hepatotrópicos y en pacientes con transaminasas elevadas, y está **contraindicada** si las transaminasas tienen unos niveles por encima de cinco veces el límite superior de la normalidad. **La NVP debe evitarse en mujeres**

con cifras de linfocitos T CD4 >250 céls/ml y en hombres con cifras de linfocitos T CD4 >400 céls/ml, ya que presentan mayor riesgo de hepatotoxicidad.

Se ha demostrado que esquemas con EFV o NVP son más eficaces que TARV con 3 ITRN, por otra parte EFV es más eficaz en disminuir la CVP por debajo de 50 copias/ml que algunos IP/r. En ningún ensayo clínico la NVP ha demostrado ser más eficaz que un IP. En el estudio 2NN, los resultados de NVP vs EFV fueron comparables. El balance global de riesgo/beneficio favorece al EFV frente a la NVP.

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

Siete (7) IPs están comercializados en Venezuela: saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV) y darunavir (DRV). DRV/r está aprobado para pacientes pretratados, no en pacientes sin terapia previa. Las características de los IPs son descritas posteriormente. Actualmente no se comercializa Nelfinavir ni Amprenavir.

Los IP son inhibidores del citocromo P450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas. La elección final del IP se basará en los datos de eficacia, tolerancia, interacciones, posología y farmacocinética. A diferencia de los demás IPs potenciados LPV/r se administra en comprimidos coformulados que no precisan refrigeración. Para los demás IPs reforzados o potenciados, se recomienda mantener las cápsulas de ritonavir refrigeradas.

Los (IP) se utilizarán de inicio en:

- Aquellos casos en los que exista contraindicación justificada para el uso de los ITRNN y en pacientes con Sarcoma de Kaposi (SK).
- En pacientes con contejos de linfocitos T CD4 menores de 100 cels/mm³ pueden usarse, sin embargo es de resaltar que existe suficiente evidencia que demuestra que el EFV es eficaz en pacientes con contejos de linfocitos T CD4 bajos menores de 100 cél/mm³.

Los IPs que pueden ser utilizados, descritos **en orden alfabético, no en orden preferencial (se señalan dosis):**

IP/r	DOSIS
ATAZANAVIR-RITONAVIR (ATZ/r).	300mg/100mg. OD.
FOSAMPRENAVIR-RITONAVIR (FPV/r).	1400mg/100mg. BID.
LOPINAVIR-RITONAVIR (LPV/r).	400/100mg. BID.
SAQUINAVIR-RITONAVIR (SQV/r).	1000/100mg. BID.

Ventajas entre esquemas basados en ITRNN e IP/r

Todos los ITRNN quizás su principal ventaja es su conveniencia por el menor número de tabletas y que se puede tomar una vez al día lo que favorece el apego o adherencia al TARV y mientras más apego mejor respuesta, además del menor costo. Debido a su baja barrera genética, la situación en que está más indicada los ITRNN es en los pacientes sin tratamiento previo. **La ventaja principal de los IP/r** es su alta barrera genética para el desarrollo de resistencias.

ESQUEMAS DE TARV NO RECOMENDADOS

- **Monoterapia con ITRN:** Se sugiere no emplear estas drogas como tratamiento único en vista que no logran alcanzar actividad antiviral potente y sostenida.
- **Esquemas con dos ITRN únicamente.** No se recomiendan más, por la falta de respuesta virológica potente y sostenida.
- **Regímenes con tres ITRN únicamente.** No suelen recomendarse debido a la actividad virológica subóptima o ausencia de suficientes datos que apoyen su empleo. En situaciones excepcionales podría utilizarse la combinación de: AZT+3TC+ABC y, probablemente, AZT+3TC+TDF.
- **Esquemas con IP solos:** Aún cuando existen estudios que evalúan a lopinavir/ritonavir como monoterapia, por el momento, no se sugiere su empleo rutinario, fuera del marco de protocolos de investigación con seguimiento adecuado.

COMPONENTES DE TARV QUE NO DEBEN SER UTILIZADOS

- **Atazanavir+Indinavir:** Ambos pueden causar hiperbilirrubinemia e ictericia y, al parecer, sus efectos tóxicos son aditivos cuando se usan en combinación.
- **Didanosina+Stavudina:** Su uso combinado se asocia a mayor riesgo de Neuropatía Periférica, Pancreatitis y Acidosis Láctica. Se han reportado algunas muertes por acidosis láctica, en mujeres embarazadas VIH positivas, que recibían esta combinación.
- **2 ITRNN:** En el estudio 2NN, pacientes naïve fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir Stavudina y Lamivudina, más Nevirapina vs. Efavirenz vs. Nevirapina+Efavirenz, observándose una mayor frecuencia de eventos adversos, que conllevó al abandono del TARV, en el grupo con 2 ITRNN. Por lo que no se sugiere emplear combinaciones de 2 ITRNN en ningún esquema de TARV.

- **Stavudina+Zidovudina:** Es una combinación antagónica, tanto in vivo como in vitro.

COMPONENTES DE TARV QUE NO SE SUGIEREN COMO INICIO DE TRATAMIENTO

- **Abacavir+Zidovudina+Lamivudina:** como esquema de inicio; la eficacia virológica de este esquema es significativamente menor en comparación a los regímenes recomendados.
- **Didanosina+Tenofovir:** Presenta alta tasa de FV temprana. Se asocia a una rápida selección de mutantes, así como mayor riesgo de desarrollar toxicidad mitocondrial. Adicionalmente, se ha observado un descenso en el conteo de Linfocitos T CD4 o falla en su incremento, en algunos pacientes, incluso si reciben dosis ajustadas de didanosina.
- **Stavudina+Lamivudina:** Este régimen presenta toxicidad significativa, que incluye lipoatrofia, neuropatía periférica e hiperlactemia.
- **Indinavir reforzado o no con Ritonavir:** En el primer caso por la mayor incidencia de nefrolitiasis asociada; en el segundo, por la dosificación poco conveniente y su inferioridad desde el punto de vista virológico.
- **Enfuvirtide:** Datos insuficientes en pacientes naïve.
- **Darunavir y Raltegravir:** No recomendado en este consenso. Para agosto 2008, los datos son insuficientes en pacientes naïve.

SEGUIMIENTO EN LOS PRIMEROS 6 MESES DEL TARV

El conteo de linfocitos T CD4 se incrementan rápidamente (debido probablemente a fenómenos de redistribución) en los primeros seis meses, posteriormente hay una respuesta más lenta y sostenida a lo largo del tiempo, pudiendo estabilizarse o ser más lenta a partir de los tres años. Después de iniciado el TARV debe idealmente monitorizarse periódicamente los valores de CVP y de conteo de linfocitos T CD4, durante el primer año de TARV mínimo 2 veces al año, máximo 3-4 veces, y posteriormente después de haberse logrado cifras de CVP indetectables (menos de 50 copias/ml) dos veces al año.

La respuesta ideal al TARV es cuando después de 4 semanas de haber iniciado el tratamiento la CVP desciende por lo menos un log. o dos tercios del valor inicial, y al cabo de 12 semanas la mayoría de los pacientes deben tener CVP indetectables, en pacientes con valores muy elevados de CVP antes de iniciar el TARV el descenso de la misma puede ser más lenta.

SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA (SIRI)

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

Este síndrome agruparía a tres tipos de fenómenos diferentes:

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

El **SIRI** ha recibido otras muchas denominaciones como “respuestas paradójicas”, “reacciones por respuesta inmune”, “síndrome inflamatorio por respuesta inmune”, “enfermedad por recuperación inmunológica” o “síndrome de reconstitución inmunológica (IRIS por sus siglas en inglés)” (**Ver Tabla 5**).

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

La incidencia de este síndrome se ha estimado en 10% entre las personas en inicio de TARV y puede llegar hasta 25% en pacientes con linfocitos T CD4 menor de 50 céls/ml. Sin embargo, la verdadera incidencia está aún por determinarse, en parte por la falta de consenso en cuanto a la definición de caso.

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

El AIDS Clinical Trials Group desarrolló la siguiente definición de casos: presencia de síntomas de infección o enfermedad inflamatoria, presencia de síntomas que ocurren luego del inicio del TARV, demostración de respuesta virológica adecuada a la terapia (1 log10 disminución de CVP), más la presencia de síntomas no explicables por la aparición de una nueva infección o condición inflamatoria. El aumento en el conteo de linfocitos T CD4 y la aparición de granulomas en las biopsias de las lesiones son considerados criterios de soporte para el diagnóstico.

Tabla 5. Definición clínica de SIRI en el contexto de la infección por VIH

Criterios requeridos	Criterios de soporte
Síntomas de inflamación/infección	Incremento de linfocitos T CD4 más de 25 células/mm ³
Relación temporal con el inicio del TARV	Biopsia que demuestre inflamación granulomatosa o una respuesta inflamatoria exuberante
Síntomas inexplicables por nueva infección o enfermedad o un curso usual de una enfermedad conocida	
Disminución de más de 1 log de CVP	

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

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

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

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

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

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

- Antes de iniciar TARV en pacientes con contejes de linfocitos T CD4 menor de 100 cels/ml, debe descartarse una IO activa.
- Mantener las profilaxis indicadas antes de iniciar TARV, hasta conseguir respuesta inmunológica.
- Mantener el TARV siempre que se descarte toxicidad.
- Iniciar o mantener el tratamiento etiológico de enfermedades subyacentes.
- Utilizar antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en casos leves y esteroides por 1-4 semanas en los casos graves, según la severidad y la evolución.
- No iniciar el TARV si el paciente tiene un diagnóstico reciente de TB, iniciarlo luego de 2 a 8 semanas (dependiendo del conteje de linfocitos T CD4) después del inicio del tratamiento anti TB, para evitar el riesgo de aparición de SIRI, y de confusión en caso de presentarse los síntomas (ver **Consenso Tuberculosis y VIH, 2008**).

PACIENTES ADULTOS CON TARV PREVIO

El éxito terapéutico del primer esquema de TARV, se estima que se logra en el 60% al 90% de los casos, por lo que del 10% al 40% de los pacientes requerirá en un momento determinado de un cambio de esquema. En la mayoría de los estudios clínicos realizados, basados en combinaciones terapéuticas efectivas, los pacientes muestran supresión de la replicación viral entre 3 a 7 años.

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

CAMBIO DEBIDO A EFECTO ADVERSO (EA) O INTOLERANCIA. En ausencia de falla virológica (FV), o inmunológica o clínica, es decir, con CVP indetectable. En este caso puede hacerse la sustitución selectiva del fármaco implicado (Ver **tabla 6**).

Tomando en cuenta el hecho de la disponibilidad limitada de medicamentos ARVs, con la posibilidad cierta de la existencia de resistencia cruzada entre ellos, es importante garantizar el éxito y la durabilidad del TARV inicial. Por otra

parte, muchos de los EA de los ARVs suelen atenuarse o desaparecer luego de la primeras semanas, por lo que es recomendable la evaluación, orientación y tratamiento de estos. Procurando evitar el cambio precoz de un esquema por intolerancia o toxicidad hasta donde sea posible, con aquellas **excepciones como son el rash cutáneo asociado a la administración de Abacavir, acidosis láctica por ITRN o litiasis renal asociada a Indinavir.**

En el caso de cambio de EFV, la NVP es la elección lógica para reemplazarlo cuando la causa del cambio no es FV ni rash cutáneo. Dado que los esquemas de 3 ITRN son inferiores en potencia al resto de las alternativas la sustitución de EFV por ABC debe ser la última alternativa. Nuevamente se hace referencia a que el D4T tiene un perfil de toxicidad muy negativo, y se debe dejar como última alternativa. La intolerancia al 3TC es excepcional, por lo que el médico debe asegurarse que se trata de intolerancia realmente debida al 3TC antes del cambio de ese ARV.

Tabla 6. Ejemplos de cambios de TARV por efecto adverso

ARV	¿Razón?	¿Por cuál sustituir?	Esquema recomendado de primera línea en esta situación
AZT	Anemia severa o intolerancia severa	(DDI, TDF o ABC-alternativa D4T)	ABC o TDF o DDI+3TC+EFV o IP/r
EFV	Trastorno neuropsiquiátrico, alta posibilidad de embarazo o embarazo confirmado	NVP (elección en caso de posibilidad alta o embarazo confirmado)	2ITRN + NVP o 2ITRN + IP/r (si hay contraindicación a NVP)
EFV	Rash severo	IP/r	2ITRN + IP/r
Cuando no sustituir por NVP			
NVP	Hepatotoxicidad o rash severo	IP/r	2ITRN + IP/r
NVP	Si CD4 elevado (>250 en mujeres y 400 en hombres)	IP/r	2ITRN + IP/r
ARV anterior		Toxicidad	ARV sustituto
AZT		Miopatía	ABC o TDF o DDI alternativa D4T
DDI		Neuropatía o pancreatitis	AZT o ABC o TDF

ARV anterior	Toxicidad	ARV sustituto
D4T	Lipoatrofia	TDF o ABC
ABC	Hipersensibilidad	DDI o TDF o AZT (tratar de mantener una droga de la misma clase)
3TC	Intolerancia	DDI o ABC
Cualquier ITRN (especialmente AZT, D4T y DDI) (recordar que D4t es el principal causante de toxicidad mitocondrial)	Toxicidad de mitocondrial (especialmente acidosis láctica y esteatosis hepática)	TDF o ABC o ITRNN En caso de toxicidad severa o falta de alternativas plantear un régimen sin nucleósidos, ITRNN + IP/-rtv
NVP	Hepatotoxicidad	EFV (no en embarazo) IP
EFV	Neurotoxicidad	NVP
Cualquier I P.	Toxicidad de familia (dislipidemia y/o resistencia a la insulina)	ATV 300 mg/RTV o NN

CAMBIO POR FRACASO TERAPEUTICO

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

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

En pacientes que han logrado una CVP indetectable, en ocasiones esta se hace detectable, sobre 50 copias RNA/ml, pero menor de 1000 copias RNA/ml pudiendo ser rebotes transitorios o **SALTOS DE CARGA VIRAL (BLIPS)**. En la mayoría de los estudios, estos no se asocian a mayor riesgo a fracasos y pueden aparecer tanto en TARV basados en ITRNN o IP. En estos casos se deben investigar causas de activación inmunológica (vacunas e infecciones), no adherencia, o adherencia subóptima al tratamiento o interacciones entre medicamentos.

Se debe confirmar la FV con una nueva determinación de CVP y si persiste detectable después de 6 meses, **se debe cambiar inmediatamente el TARV**, ya que aun en presencia de CVP bajas se acumulan mutaciones que pueden comprometer el éxito de los esquemas posteriores (referencias nuevas, subestudio del SCOPE fundamentalmente).

FALLA INMUNOLÓGICA. No hay una definición específica de falla inmunológica. En algunos estudios se define como una incapacidad para incrementar el contejo de linfocitos T CD4 sobre el nivel basal en un rango entre 50 a 100 céls/mm³ en un período de tiempo determinado, generalmente de un año. Para otros es de significación la incapacidad para incrementar el contejo de linfocitos T CD4 sobre 350 a 500 cél/mm³ en un tiempo determinado entre 5 a 7 años. Este último criterio puede ser más favorable según datos de estudios recientes que asocian este umbral con menor riesgo de desarrollar eventos clínicos no relacionados a SIDA.

Es importante considerar el valor porcentual (%) de los linfocitos T CD4 y CD8 antes de considerar una falla inmunológica, ya que pueden haber variaciones significativas en el número total de leucocitos y linfocitos, que se reflejan en una disminución del número absoluto del contejo de linfocitos T CD4, pero que no expresan una verdadera disminución de estos. Sin embargo, dado que la caída persistente del contejo de linfocitos T CD4 se ha asociado a aumento de la mortalidad y adherencia subóptima, es mandatorio investigar otras causas, antes de tomar una decisión. En algunos pacientes con CVP indetectable puede haber disminución del contejo de linfocitos T CD4, no recomendándose el cambio del TARV, con excepción de aquellas combinaciones que se asocian a descenso de estos, como D4T+3TC o DDI+TDF. De manera que, **la falla inmunológica en un paciente con CVP indetectable no es una indicación para el cambio de TARV.**

FALLA CLÍNICA. Puede definirse como la presencia o recurrencia de enfermedades relacionadas a SIDA luego de 3 meses de haber iniciado un esquema de TARV, excluyendo la condición de Síndrome de Reconstitución Inmunológica (SIRI). Los estudios clínicos señalan que el 7% de pacientes bajo tratamiento y con supresión virológica progresan a SIDA. Este porcentaje asciende a 9 % en los pacientes que experimentan falla virológica secundaria y a 20% en pacientes tratados que nunca alcanzaron supresión virológica en un lapso de 2,5 años. **A los pacientes en falla clínica con CVP indetectables no se les debe cambiar el tratamiento.**

En resumen los criterios de cambio de TARV tras un primer esquema están basados en la falla virológica. La estrategia de agregar una nueva droga al esquema existente no está recomendada.

En cuanto a la falla clínica como criterio para cambio de tratamiento, se podría plantear solo en el contexto de la imposibilidad de realizar determinaciones de carga viral.

La TB o los procesos linfoproliferativos malignos pueden llevar a modificar un esquema de tratamiento que esta siendo eficaz, para evitar interacciones farmacológicas.

Tabla 7. Recomendaciones Generales para el cambio del TARV*

Motivo del Cambio	Recomendación
Toxicidad, falta de adherencia o problemas farmacocinéticos con: CVP indetectable CVP detectable	Cambiar el medicamento implicado Cambiar todo el esquema ARV.
CVP detectable luego de 8-24 semanas de TARV.	Continuar con el esquema ARV. Valorar adherencia
CVP detectable a las 24-36 semanas de TARV ó Rebote tras respuesta inicial.	Cambiar todo el esquema ARV.

* Siempre confirmar los valores de CVP.

- **El cambio del TARV por fracaso terapéutico debe realizarse de forma precoz, para evitar el acúmulo de mutaciones y la elevación de la CVP, facilitando la respuesta al nuevo TARV (nivel C).**
- **Ante una falla al TARV se deben analizar las causas, especialmente revisar la adherencia y las posibles interacciones medicamentosas (nivel B).**
- Las elevaciones transitorias de la CVP entre 50 y 1000 copias/ml, (SALTOS o BLIPS) **no son indicación de cambio de TARV (nivel B).**

- Ante la FV se debe considerar la realización de estudios de resistencia con el fin de seleccionar el mejor esquema terapéutico **(Ver características generales del paciente elegible para la prueba de resistencia)**. Se deben tener en cuenta los resultados de los test previos (de tenerlos) y conocer la historia completa de ARVs. La prueba de resistencia se debe realizar mientras está recibiendo el TARV fallido o durante las 4 semanas siguientes a su suspensión.

La clave para evitar la emergencia de resistencia a los ARVs es impedir que el paciente permanezca con un régimen terapéutico que cause una supresión viral subóptima. Es decir, evitar que el paciente en tratamiento tenga CVP detectables, no importa los niveles de CD4 que tenga.

Las condiciones que se han relacionado con FV y desarrollo de resistencia, son:

- CVP por encima de 100.000 copias.
- Contaje de linfocitos T CD4 menor de 100 céls/mm³ al inicio del TARV.
- Inadecuada adherencia o apego al TARV.

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

Recomendaciones generales:

La evaluación de la causa del fracaso terapéutico debe incluir una revisión de la historia médica y exploración física del paciente que valore los signos de progresión clínica, haciendo énfasis en todos los factores que pudieron ocasionar el fracaso para intentar corregirlas antes de plantear nuevas estrategias terapéuticas. El objetivo terapéutico es conseguir resuprimir la CVP. Para ello se recomienda no retrasar el cambio del TARV, realizar el test de resistencia (revisar recomendaciones señaladas antes) e introducir fármacos activos según los resultados. Con los nuevos ARVs disponibles, es más sencillo hacer un nuevo esquema, pero es responsabilidad del médico preservar otras opciones de futuro ante nuevos fracasos virológicos, especialmente en pacientes en los que se sospeche problemas de adherencia.

Tabla 8. Mutaciones más frecuentes para cada droga y alternativas probables razonadas

Droga	Mutaciones probables más frecuentes	Resistencia cruzada	Alternativas	Comentarios
AZT	M41L,E44D, D67N, K70R, V118I, L210W,T215Y/F, K219Q/E	D4T	ABC-DDI-TDF	Con mas de 3 TAMs resistente a todos los ITRN. Hipersusceptibilidad a ITRNN: 41-210-215.
D4T	M41L,E44D, D67N, K70R, V118I, L210W,T215Y/F, K219Q/E	AZT	ABC-DDI-TDF	D4T induce menos resistencia que AZT (1% vs 11-14%)
DDI	L74V, K65R	ABC-TDF	D4T, 3TC	K65R susceptibilidad a TDF / L74V, susceptibilidad a AZT y D4T.
ABC	K65R,L74V,Y115F,M184V	DDI, 3TC	AZT, D4T,	No usar con TDF.
3TC	M184V	FTC	AZT, D4T, ABC, DDI	ABC y DDI resistentes con M184V sólo si hay dos o más TAMs.
TDF	K65R, 3 TAMS (incluidas T215Y/F + M41L +/- L 210W) T69N/S		AZT-D4T (si tiene K65R)	
EFV	L100I,K103N,V106M,V108I, Y181C, Y188L, G190S	NVP	IP/r	Resistencia de clase a ITRNN disponibles en el país.
IDV	M46I, V82A/F/S/T	RIT	LPV/r, SQV/r, FPV/r	Acumulación de mutaciones, probable resistencia a otros IP.
SQV	G48V, L90M, D30N, M46I		LPV/r	Acumulación de mutaciones, probable resistencia a otros IP.
ATV	I50L, más de 4 de L10F/I/V,K20R, L24I,L33F,M36I/L,M46I/L,I54L/V		LPV/r	Acumulación de mutaciones, probable resistencia a otros IP.
FPV	I50V, I84V, V32I, I54 L/M/V Más de 1 de 30,46,82,84,90	DRV	LPV/r	
LPV	M46 I/L, L76V, más de 6 de L10F/I/R/V,K20R,L33F,M36I,M46,L90M,I84V,V82A		DRV/r	Según test resistencia.
DRV	I50V, I54L/M, I84V, L76V V11I, V32I,L33F,I47V,G73S,L89V (entre otras)	-	TPV/r (no disponible en el país)	
T20	G36D/S,I37V,V38A/M/ E,Q39R,Q40H	-		
RAL	Q148H/K/R,N155H	-		

Causas de Fracaso Terapéutico:

- Factores relacionados con las condiciones basales de paciente: historia de TARV, nivel de CVP pretratamiento, enfermedades definitorias de SIDA, morbilidades concomitantes, drogadicción.
- Adherencia subóptima, menor al 90%.
- Farmacocinética (absorción, metabolismo, penetración en reservorios, restricciones de alimentos/ayunas, interacciones farmacológicas con medicamentos concomitantes.
- Baja potencia del esquema ARV, ej usar de inicio 3 ITRN o 2 ITRN/IP sin ritonavir.
- Los efectos secundarios y la toxicidad asociada a los ARVs.

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

- El objetivo del TARV de segunda línea será conseguir de nuevo una CVP indetectable (menos de 50 copias/ml)(nivel A).
- Se deben cambiar todos los medicamentos ARVs. El nuevo esquema debe contener 3 ARVs activos (nivel A).
- Si el paciente falló con un esquema basado en un ITRNN debe cambiarse a un IP reforzado con bajas dosis de ritonavir.
- Si el paciente tenía un IP de baja barrera genética y estuvo fallando por poco tiempo se puede rescatar con LPV/rtv.
- Si falló con IP reforzado después de 1 año o ha estado fallando por 6 meses o más, se debe procurar realizar un test de resistencia.
- Los ITRN deben secuenciarse en forma razonable, incluso dentro de la misma familia, según las posibilidades de resistencia cruzada.
- Se aconseja **PRESERVAR** opciones de futuro ante nuevos fracasos virológicos, especialmente en pacientes en los que se sospecha problemas de adherencia.

Tabla 9. Recomendaciones para cambios de TARV a primera falla

Esquema Inicial	Elección	Alternativa
TDF+3TC	AZT-ABC	DDI-AZT o DDI-ABC
AZT-3TC	ABC-DDI	TDF-ABC*
ABC-3TC	TDF-AZT**	AZT-DDI
DDI-3TC	TDF-AZT**	
AZT-DDI	TDF-3TC	
D4T-DDI***	TDF-3TC o ABC-3TC o TDF-AZT	
AZT-ABC-3TC***	IP/r+EFV+TDF ó DDI	
D4T-3TC	TDF-ABC* o ABC-DDI	

*La eficacia de esta combinación no está plenamente recomendada ya que no ha sido comprobada ampliamente en ensayos clínicos. Mayor emergencia K65R.

** En caso de anemia por AZT se puede usar D4T.

*** Sugerido en pacientes con falla que estén recibiendo estas combinaciones, las cuales actualmente no se recomiendan.

CAMBIO DE TARV POSTERIOR A MÁS DE UN FRACASO TERAPÉUTICO (TRATAMIENTOS DE RESCATE)

Se define como el tratamiento tras el fracaso de al menos 2 líneas de TARV. Puede presentarse resistencia viral y resistencia cruzada, especialmente si se mantiene un esquema de TARV por largo tiempo en situación de FV.

Dada la complejidad del manejo y de las decisiones a tomar es recomendable realizar un test de resistencia y que el paciente sea **valorado por un servicio especializado**. Se ha comprobado que los pacientes en falla de TARV tienen más posibilidades de éxito si son tratados en centros especializados, por lo tanto recomendamos discutir estos casos en centros especializados o referirlos a estos.

En pacientes con múltiples fallas de TARV, el objetivo actual del tratamiento, con la disponibilidad de nuevas drogas es la indetectabilidad. Para ello, deben existir **al menos 2 ARVs** plenamente activos en el nuevo esquema, que deberá contar además con otros fármacos ya utilizados, pero que conserven cierta actividad en el test de resistencia y sean bien tolerados por el paciente. Si aun con un test de resistencia, la cepa es resistente a todas las drogas ARVs disponibles debe mantenerse en tratamiento pues las cuasiespecies son menos

agresivas que el virus salvaje y la enfermedad progresará más lentamente. Al diseñar este TARV se debe estar atento a **no sugerir ARVs que puedan comprometer futuras opciones terapéuticas** y/o generen cuasiespecies con *fitness* viral favorable.

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

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

Recomendaciones generales sobre tratamientos de rescate:

- Es recomendable, para tener ciertas garantías de éxito, **incluir** dos fármacos ARVs activos. Nunca debe utilizarse un esquema que contenga un solo fármaco activo. El objetivo es conseguir de nuevo la indetectabilidad (nivel A)
- La potenciación farmacocinética de los IPs con ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas y puede contrarrestar cierto grado de resistencia actualmente, salvo situaciones especiales individualizadas, no deben usarse IPs no reforzados (nivel A).
- Se pueden **reintroducir** fármacos que se hayan retirado previamente por efectos adversos que pudieran ser controlados.
- Para la selección de las drogas ARVs se debe realizar un test de resistencia, con la finalidad de evaluar todas las mutaciones de resistencia, además de la historia de medicamentos del paciente (nivel C).
- Además del estudio genotípico se deben analizar con cuidado todos los esquemas que ha recibido a lo largo de su vida, pues las mutaciones pueden archivararse si el paciente no recibe la droga que la induce. Por ejemplo, si ha fallado anteriormente con ITRNN o 3TC, debemos asumir que el paciente es resistente a esas drogas aunque el test de resistencia no lo reporte.
- Si el paciente tiene un test de resistencia anterior debemos considerar las mutaciones que allí aparezcan aunque no estén presentes en el test

actual. (**Recordar** que el test de resistencia nos dice fundamentalmente que drogas NO podemos usar).

- En la medida de lo posible el nuevo esquema debe ser de fácil cumplimiento y baja toxicidad, con la finalidad de obtener una buena adherencia.
- Pueden usarse fármacos ARVs con mecanismos de acción nuevos: Enfuvirtide y Raltegravir. Estas drogas nunca deben utilizarse como monoterapia, ni cuando el test de resistencia permita construir un esquema ARV efectivo con las drogas convencionales.

A todo paciente que reciba enfuvirtide (T20) se le debe ofrecer la realización de una CVP a los tres meses de iniciado este ARV. Si el paciente no está indetectable o no ha disminuido la CVP 1,5 log, debe discutirse el caso nuevamente y considerar que ARVs mantener u omitir, entre ellos el T20.

TRATAMIENTO EN EL PACIENTE CON ESCASAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

Anteriormente se definía la infección VIH como multirresistente y sin opciones terapéuticas cuando era imposible diseñar un esquema de TARV eficiente; en la actualidad, con los nuevos fármacos ARVs que actúan sobre nuevos sitios de acción y con nuevos IP disponibles en el país, con mejores perfiles de resistencia, el pronóstico de estos pacientes ha cambiado. Se puede definir infección por **VIH multirresistente con escasas opciones terapéuticas**, a aquellos pacientes que cuando se les realiza estudios (test) de resistencia al VIH, se encuentra resistencia a todos los ITRN, ITRNN e IP más utilizados y en algunos casos pudieron haber sido tratados con T20 y haber fracasado.

El objetivo terapéutico en estos pacientes igualmente es conseguir CVP indetectables(< 50 copias RNA/mL), aunque en nuestro medio la posibilidad de alcanzar dicho objetivo dependerá de la disponibilidad de nuevos medicamentos, como inhibidores de la entrada (T20), Inhibidores de integrasa como el Raltegravir (RAL) e IP como DRV (aprobados en Comité Nacional Resistencia VIH).

La mejor opción terapéutica en la infección por VIH multirresistente y con escasas opciones terapéuticas consiste en diseñar un esquema de TARV con dos o más ARVs activos que incluyan los fármacos de las nuevas familias y si es posible recuperar alguno de los fármacos ya utilizados.

En ocasiones, cuando el paciente tiene un conteo de linfocitos T CD4 mayor a 200 céls/mm³ y está clínicamente estable, se debe esperar hasta disponer

de al menos dos fármacos ARVs activos. Un tratamiento con un solo fármaco activo fracasará a corto plazo y limitará aún más las opciones terapéuticas del paciente. Con los resultados disponibles en estos momentos, las combinaciones de **DRV/r + RAL con o sin T20** han proporcionado excelentes resultados.

Si el T20 no puede añadirse por fracaso previo o por intolerancia, podría utilizarse solo DRV/r + RAL, como drogas nuevas, y de acuerdo al test de resistencia. Actualmente en el país, no está disponible Maraviroc, el cual podría ser otra opción, siempre y cuando el virus tenga tropismo R5.

En los tratamientos de la infección VIH multirresistente es aconsejable incluir 3TC para seleccionar y mantener la mutación M184V, y con ello disminuir la capacidad replicativa viral.

TRATAMIENTOS CON PAUTAS DE TARV NO SUPRESORAS

Diversos estudios demuestran los efectos beneficiosos de mantener un TARV no supresor de la CVP en pacientes con infección VIH multirresistente, especialmente si se encuentran en situación avanzada por VIH.

En los casos en que no se pueda construir un esquema ARV que brinde expectativas de indetectabilidad se debe plantear un **esquema de contención o tratamientos no supresores** hasta que estén disponibles otras drogas. Este tipo de esquema debe tener las siguientes características:

No debe comprometer las futuras opciones terapéuticas, por ejemplo no debe contener IPs pues podría limitar el uso de Darunavir en el futuro. El régimen no debe incluir ITRNN, pues si el virus es resistente éste tendrá un *fitness* alto y no beneficiará al paciente, y si aún es sensible se hará resistente a corto plazo. Debe ser un esquema sencillo, cómodo, poco tóxico. Se ha demostrado que las cepas de VIH portadoras de la mutación M184V tienen una capacidad replicativa menor si la comparamos con las cepas silvestres.

Se recomienda considerar análogos de nucleósidos, **como 3TC solo en combinación con AZT o AZT/ABC. La acumulación de resistencias que disminuyan la actividad de los AN, no comprometerá la actividad de los nuevos ARVs.**

INTERRUPCIONES DE TRATAMIENTOS

Diversos estudios han analizado las interrupciones temporales del TARV partiendo de la hipótesis de que la reaparición del virus salvaje sensible a los fármacos permitiría una mayor respuesta tras la reintroducción del tratamiento. Estos han demostrado un descenso importante del conteo de linfocitos T CD4 durante la interrupción en comparación con los observados en los pacientes que continuaron con la TARV.

Las interrupciones de tratamiento también se han relacionado con aumento de la morbilidad y mortalidad por lo que en la actualidad no están recomendadas.

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

MEDICAMENTOS ARVs DISPONIBLES EN EL PAÍS

ANÁLISIS ECONÓMICO DE ARVs. FARMACOECONOMÍA

Basamentos teóricos del análisis:

- El análisis está basado en datos de costos proporcionados por el Programa Nacional SIDA/ITS MPPS (según licitación del 2007).
- Los datos comparativos están basados en estimación de costos directos suponiendo una efectividad similar entre los esquemas de ARVs, por lo tanto solo es una comparación de costo-costos basados en precios de adquisición.
- Se calcula el costo en base a las dosis habituales para personas de 70 kgs.
- Se utilizaron los esquemas de primera línea disponibles en Venezuela también recomendados por expertos en "Guidelines for the Use of antiretroviral Agents in HIV 1 Infected , Adults And Adolescents, Enero 2008 y JAMA agosto 2008".
- Se calcula el costo/día, Costo/mes y costo/año de cada uno de los esquemas.
- No se calcularon dosis pediátricas debido a la variabilidad de dosis.

- Todos los costos son expresados en Bolívars fuertes.
- Los costos utilizados en esta comparación, han dependido de los precios ofertados en la licitación del 2007, tanto para medicamentos originales como para genéricos.

Tabla 10. NOMBRES DE ARVs disponibles en el país

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACION	LABORATORIO	COSTO Bs
Abacavir.	Abavir	300 mg x 60 tab recubiertas	Cipla	180,00
Abacavir.	Ziagen	20 mg/ml x 240 ml	GlaxoSmithKline	301,36
Abac/Lamiv/Zidov.	Trizivir	300/150/300 x 60 tab	GlaxoSmithKline	1.091,53
Atazanavir.	Reyataz	150 mg x 60 cáps	Bristol-Myers	643,39
Didanosina.	Dinex	100 mg x 60 tab masticables	Cipla	87,00
Didanosina.	Videx EC	400 mg x 30 cáps con microgranulos cubierta enterica de liberacion retardada	Bristol-Myers	196,00
Darunavir*.	Prezista	300 mg x 120 tab	Janssen Cilag	774,00
Efavirenz.	Aviranz	200 mg x 90 cáps	Ranbaxy	115,25
Efavirenz.	Efavir	600 mg x 30 tab recubiertas	Cipla	65,00
Enfuvirtide*.	Fuzeon	90 mg/ml x 60 viales	Roche	4.257,00
Estavudina.	Estavudina	40 mg x 60 cáps	Heber Biotec	64,5
Fosamprenavir.	Telzir	700 mg x 60 comp con cubierta pelicular	GlaxoSmithKline	833,60
Lamivudina.	Lamivudina	150 mg x 60 tab recubiertas	Heber Biotec	43,00
Lamivudina/Zidovudina.	Duovir	150/300 mg x 60 tab	Cipla	34,00
Lopinavir/Ritonavir.	Kaletra	200/50 mg x 120 tab recubiertas	Abbott	727,56
Lopinavir/Ritonavir.	Kaletra	80/20 mg x 160 ml	Abbott	410,65
Nevirapina.	Nevirapina	200 mg x 60 tab	Heber Biotec	107,5
Raltegravir.*	Isentress	400 mg x 60 tab	Merck Sharp Dohme	1.290,00
Ritonavir.	Norvir	100 mg x 84 cáps x 2 frascos	Abbott	234,78
Saquinavir.	Invirase	500 mg x 120 comp recubiertos	Roche	580,50
Sulfato de Indinavir.	Indivir	400 mg x 180 cáps	Apolo Farma	144,00
Tenofovir Disoproxilo Fumarato.	Tenvir	300 mg x 30 tab	Cipla	398,00
Zidovudina.	Zidovir	100 mg x 100 cáps	Cipla	16,50
Zidovudina.	Zidoh	300 mg x 60 tab recubiertas	Apolo Farma	68,00
Zidovudina.	Retrovir	10 mg/ml x 200 ml	GlaxoSmithKline	128,42
Zidovudina.	Retrovir	200 mg/20 ml IV	GlaxoSmithKline	37,42

* Aprobados en Comité Nacional Resistencia del VIH o si son discutidos directamente con Programa Nacional de SIDA/ITS. Preferiblemente para su aprobación deben tener test de resistencia realizado. ** Basado en precios de compra de licitación 2007 y consultas precios 2008.

Tabla 11. Comparación de costos en esquemas ARVs (ejemplos)

Esquemas TARV	Precio día	Precio mes	Precio año
Duovir + Efavirenz	3.3	99	1204.5
Duovir + LPV/RTV	25.3	761.5	9265.6
Duovir + NVP	4.7	141.5	1721.5
AZT/3TC+ATV/RTV	15.7	188.6	5739.1
DDI/3TC+Efavirenz	13.5	405.9	4939.6
TDF/3TC+LPV/RTV	36,3	1089.41	13072,92
TDF/3TC+EFV	14,23	426,85	5122,20
DRV/RTV/3TC/TDF+T20	186,46	5593,8	67125,60
RTG/DRV/RTV/3TC+T20	218,09	6542,6	78511,20

Comentarios: El análisis fármaco-económico del TARV es extremadamente complejo y supone tomar en cuenta aspectos como efectividad diferencial de los esquemas existentes, costos de estudios como CVP, contajes de linfocitos T CD4, estudios paraclínicos, entre esos los radiológicos; efectividad diferencial entre esquemas primarios y secundarios, calidad de vida, resistencia a los medicamentos, y la forma como estos esquemas impactan en la sobrevida de los pacientes, adherencia.

Estudios de la última década reportan una estimación de costo por año de vida salvado desde 26.000 dólares en pacientes con contajes de linfocitos T CD4 menor de 50 céls/mm³ hasta 14.000\$/año para aquellos con más de 500 cél/mm³ y el impacto sobre el costo del tratamiento de IO y enfermedades definitorias de SIDA es sustancialmente mayor que el TARV, sin hablar del efecto sobre la mortalidad que para estos momentos es indudable.

Esta aproximación metodológica de comparación de costos vs costos a pesar de ser simplista es un inicio para mejorar la comprensión de los aspectos económicos del TARV en Venezuela, y puede ser de utilidad para conocer de una forma comparativa los costos de adquisición de estos medicamentos en Venezuela, los cuales considerando los estudios que demuestran que tienen una potencia similar (ITRNN y los IP) debe privar estos conocimientos al seleccionar el esquema de ARV y deberían en la mayoría prevalecer.

Tabla 12. Características de ARVs: Inhibidores de Transcriptasa Reversa Nucleósidos (ITRN)

Nombre del Principio Activo	Nombre Comercial	Dosis Recomendadas	Efecto de alimentos	Bio disponibilidad Oral	Vida Media Suero	Vida Media Intracelular	Eliminación
Abacavir (ABC) ABC+ZDV+3TC	Abavir Tab. 300 mg o Sol. Oral 20 mg/ml Trizivir ABC 300 mg + ZDV 300 mg+ 3TC 150 mg	300 mgs VO BID o 600 mgs diario 1 tab VO BID	Tomar sin relación a comidas. Alcohol aumenta niveles de ABC 41%. ABC no tiene efecto sobre alcohol.	83%	1.5 hs	12 a 26 hs	Metabolizado por alcohol deshidrogenasa y glucoronil transferasa. Excreción renal de metabolitos 82% No dar Trizivir en pac con CL/CR de 50 ml/min-
Didanosina (DDI)	Videx-EC 400 mgs Dinex Tab 100mgs	Peso > de 60 Kg 400 mgs 1 vez al día. < 60 Kg 250 mgs 1 vez al día.	Niveles descienden 55%. Ingerir ½ hora antes o 2 hs después	30-40%	1.5 hs	>20 hs	Excreción Renal 50 % Ajuste de dosis en Insuficiencia renal.
Lamivudina (3TC) Lamivudina/ Zidovudina	Lamivir tab de 150 y 300 mg Duovir tab 150 mg/300 mg	150 mg VO BID o 300 mg diario o 1 tab BID.	Ingerir sin relación a comidas	86%	5-7 hs	18-22 hs	Excreción renal. Ajuste de dosis en IRC. Duovir, Trizivir no usar en pac con Cl/cr < 50 ml/min
Stavudina (D4T)	Stavudina caps 40 mg	40 mg VO BID	Ingerir sin relación a comidas	86%	1.0 hs	7.5 hs	Excreción renal 50 %. Ajuste de dosis en IRC.
Tenofovir	Tenvir Tab 300 mg	1 tab diaria	Ingerir sin relación a comidas.	25% en ayuna y 39% con alimentos ricos en grasa.	17 hs	>60 hs	Excreción renal . Ajuste de dosis en IRC.
Zidovudina. (AZT, ZDV).	Retrovir amp 200 mg Zidovir cap 100 mg. Retrovir sol 10 mg Viro-Z tab 300 mg	300 mg VO BID	Ingerir sin relación a comidas	60%	1.1 hs	7hs	Metabolizada a AZT glucoronido. Excreción renal de AZTG. Ajuste de dosis en IRC.

Tabla 13. Características de ARVs: Inhibidores de Transcriptasa Reversa No-Nucleosidos (ITRNN) y de los IPs

Nombre del Principio Activo	Nombre Comercial	Dosis Recomendadas	Efecto de alimentos	Biodisponibilidad Oral	Vida Media Suero	Eliminación
Efavirenz (EFV)	Efavir Tab 200 y 600 mg	600 mg diario. Con estómago vacío, antes del sueño. 200mg OD.	Comidas altas en calorías y grasas elevan concentraciones plasmáticas caps 39% y tab 79%, ingerir con estomago vacío.	Data no evaluable.	40 a 55 hs	Metabolizado por citocromo P450 3A mixto (Inductor/ Inhibidor). No requiere ajuste en IRC.
Nevirapina (NVP)	Nevirapina tab 200 mg. Susp 50 mg/5 ml.	200 mg diario por 14 días y luego 200 mg VO BID	Ingerir sin relación a comidas	> 90 %	25-30 hs.	Metabolizado por citocromo P450 (3A inductor). 80% excretado en orina, 10% em heces.

Nombre del Principio Activo	Nombre Comercial	Dosis Recomendadas	Efecto de alimentos	Biodisponibilidad Oral	Eliminación
Atazanavir	Reyataz caps 150 mg	300 mg +Ritonavir 100 mg 1 vez al día	Aumenta biodisponibilidad. Ingerir con comidas y evitar ingerir con antiácidos.	No determinada	Citocromo P450 3A4 inhibidor y sustrato. Ajuste de dosis en Insuficiencia hepática.
Darunavir	Prezista tab 300 mg	600 mg VO BID + 100 mg de Ritonavir	Alimentos elevan concentración máxima y AUC por 30%. Ingerir con comidas.	Darunavir solo 37% y con RTV 82%.	Citocromo P450 3A4 inhibidor y sustrato.
Fosamprenavir (FPV)	Telzir tab 700 mg	FPV 2 tab+RTV 100 mg BID.	No hay cambios significativos con comidas o estado de ayuno.	No establecido.	Es un inhibidor inductor y sustrato de citocromo P450 3A4. Ajustar dosis en Insuficiencia hepática.
Indinavir (IDV)	Virodin caps 400 mg	800 mg VO cada 8 Hs. Con RTV: IDV:800 mg+ RTV:100 mg cada 12 Hs	IDV no reforzado niveles descienden en 77%. Tomar 1 Hs antes o 2 Hs después de comidas. Se puede tomar con comidas bajas en grasas	65%	Citocromo P450 3A4 Inhibidor (menos que RTV). Ajuste de dosis en Insuficiencia hepática.
Lopinavir/ Ritonavir	Kaletra Tab LPV 200mg+RTV 50mg Susp oral LPV 400 mg/RT- V100mg/5 ml	2 tab o 5 ml VO BID	Tab oral no hay efecto con comidas. Sol oral con comidas moderadamente grasas elevan AUC de LPV. Ingerir con comidas.	No determinado.	Citocromo P450 (3A4 inhibidor y sustrato)
Ritonavir	Norvir o Ritomune Caps 100 mg	Como potenciador farmacocinético para otros IPs 100- 400 mgs día en 1 ó 2 dosis.	Niveles se elevan 15%. Tomar con comidas si es posible, mejora tolerabilidad.	No determinado	Citocromo P450 (3A4, 2DC Potente 3A4 inhibidor)
Saquinavir (SQV)	Invirase Tab 500mg	SQV 1000mg+RTV 100mg BID VO	Ingerir dentro de 2 Hs de una comida con RTV	4% errático si se usa solo como IP	Citocromo P450 (3A4 inhibidor y sustrato)

Tabla 14. Características de Inhibidores de Fusión (IF) e Inhibidores de Integrasa (II)

Nombre del Principio Activo	Nombre Comercial	Dosis Recomendadas	Efecto de alimentos	Biodisponibilidad Oral	Vida Media Suero	Eliminación
Enfuvritide (T20)	Fuzeon-Inyectable 90 mg/1ml	90 mg 1 ml BID VSC	No aplica	No aplica	3.8 Hs	Se supone que sufre catabolismo a sus constituyentes aminoácidos.
Raltegravir (RGV)	Isentress Tab 400 mg	400 mg VO BID	Ingerir con o sin comidas	No establecida	≈9 Hs	Glucuronidación mediada por UGT1A1

EFFECTOS ADVERSOS (EA) (TOXICIDAD) DE LOS MEDICAMENTOS ARVs

Los ARVs pueden producir efectos adversos variados (ver **tabla 15**) van desde la intolerancia leve o autolimitados hasta algunos que pueden amenazar la vida del paciente. Por lo tanto uno de los grandes desafíos del enfoque de salud pública consiste en generar herramientas educativas para los pacientes y las personas involucradas en la atención de salud que faciliten la identificación rápida y oportuna de los efectos adversos secundarios específicos de cada ARV permitiendo adoptar medidas apropiadas para aliviarlos o eliminarlos; ya esto es esencial para la seguridad del paciente y para mantener la adherencia y así evitar la interrupción del TARV. Los efectos adversos pueden aparecer en forma temprana (primeras semanas o meses de tratamiento) o tardía (después de 6 meses o más de TARV), ser específicos de un ARV o de una clase de fármaco, y pueden ser leves, moderados, graves o incluso amenazar la vida.

En general, en los casos de reacciones leves **no requieren discontinuar ni cambiar el TARV, pudiéndose administrar tratamiento sintomático.**

Las reacciones moderadas o graves pueden requerir la sustitución del medicamento involucrado (ver **tabla 15 y 16**) por otro idealmente de la misma clase; en los casos moderados si con el tratamiento sintomático de estos efectos adversos no hay mejoría. La toxicidad grave con riesgo de vida o complicación del paciente requiere discontinuar todos los ARVs hasta que el paciente se estabilice y la toxicidad finalice.

Tabla 15. Estimación del grado de gravedad de los efectos adversos a los ARVs

GRADO EFECTOS ADVERSOS	DESCRIPCION/CONDUCTA
GRADO 1 o LEVE	Molestia leve o transitoria, sin limitación de las actividades, NO requieren terapia médica NI CAMBIO TARV. Tratamiento es sintomático.
GRADO 2 o MODERADO	Limitación de las actividades, puede necesitarse de asistencia médica en ocasiones, requiere en ocasiones asistencia médica, pero mínima. En algunos casos debe indicarsele tratamiento sintomático. El cambio de TARV en ocasiones debe plantearse.
GRADO 3 o GRAVE	Marcada limitación de las actividades, requiere asistencia médica generalmente y terapia médica, posible hospitalización, CAMBIO TARV.
GRADO 4 o GRAVE Y AMENAZA VIDA	Limitación extrema de las actividades, requiere asistencia médica significativa, terapia médica u hospitalización. SUSPENSION TARV Y LUEGO CAMBIO

Tomado (con algunas modificaciones): Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y del Caribe: en la ruta al acceso universal, Recomendaciones para enfoque de salud pública, 2007, OPS/OMS.

TABLA 16. Efectos adversos de los ARVs

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	EFFECTOS ADVERSOS
Abacavir	Reacción de hipersensibilidad que puede ser fatal, en menos del 7%. Síntomas pueden incluir fiebre, erupción, náuseas, vómitos, malestar o fatiga, hiporexia. Síntomas respiratorios: odinofagia, tos, disnea.
Didanosina	Pancreatitis, neuropatía periférica, náuseas, acidosis láctica con esteatosis hepática es rara, pero su toxicidad puede ser grave.
Lamivudina	Toxicidad mínima. Acidosis láctica con esteatosis hepática (Toxicidad rara con potencial que amenaza la vida).
Estavudina	Neuropatía periférica, lipodistrofia, pancreatitis,. Acidosis láctica con esteatosis hepática mayor incidencia que con otros ITRN, hiperlipidemia, debilidad neuromuscular ascendente rápidamente progresiva (Raro).
Tenofovir	Astenia, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, insuficiencia renal, acidosis láctica con esteatosis hepática (Toxicidad rara con potencial que amenaza la vida).
Zidovudina	Supresión de médula ósea: anemia macrocítica o neutropenia, intolerancia gastrointestinal, cefalea, insomnio, astenia, acidosis láctica con esteatosis hepática (Toxicidad rara con potencial que amenaza la vida).
Efavirenz	Erupción, síntomas de SNC, elevación niveles de transaminasas, test falso positivo para cannabinoides, teratogénico.
Nevirapina	Erupción incluye síndrome de Stevens-Johnson, hepatitis sintomática incluyendo necrosis hepática fatal.
Atazanavir	Hiperbilirrubinemia indirecta, prolongación intervalo PR en electrocardiograma, bloqueo AV de 1er grado sintomático, uso con precaución en pacientes con defectos de la conducción o con medicamentos que causen alargamiento del PR, hiperglicemia, alt de la distribución de grasa corporal, posible incremento de sangramiento en pac con hemofilia. Nefrolitiasis.
Darunavir	Erupción en un 7%, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, diarrea, náuseas, cefalea, hiperlipidemia, aumento de transaminasas, alteración de la distribución de grasa corporal, posible incremento de sangramiento en pacientes con Hemofilia.
Fosamprenavir	Erupción en un 19 %, diarrea, náuseas, vómitos, hiperlipidemia, aumento de transaminasas, hiperglicemia, alteración de la distribución de la grasa corporal, posible incremento de sangramiento en pacientes con hemofilia.
Indinavir	Nefrolitiasis, intolerancia gastrointestinal (GI), náuseas, hiperbilirrubinemia indirecta, Hiperlipidemia, cefalea, astenia, visión borrosa, discinesias, erupción, sabor metálico, trombocitopenia, alopecia, anemia hemolítica, hiperglicemia, alteración distribución de grasa corporal, posible incremento de sangramiento en pacientes con Hemofilia.
Lopinavir/Ritonavir	Vómitos, diarrea, intolerancia GI, náuseas, astenia, hiperlipidemia (especialmente hipertrigliceridemia), Aumento de transaminasas, Hiperglicemia, Alteración distribución de grasa corporal, Posible incremento de sangramiento en pacientes con Hemofilia.
Ritonavir	Intolerancia GI, náuseas, vómitos, diarrea, Parestesias, hiperlipidemia (especialmente hipertrigliceridemia), hepatitis, astenia, alteración del gusto, hiperglicemia, alteración de la distribución de grasa corporal, posible incremento de sangramiento en pacientes con Hemofilia.
Saquinavir	Intolerancia GI, náuseas, diarrea, cefalea, aumento de transaminasas, hiperlipidemia, hiperglicemia, alteración distribución de grasa corporal, posible incremento de sangramiento en pacientes con Hemofilia.
Enfuvirtide	Reacción local en el sitio de inyección casi el 100% de pac (dolor, eritema, induración, nódulos y quistes, prurito y equimosis). Incremento de neumonía bacteriana. Reacciones de hipersensibilidad <1% (erupción, fiebre, náuseas, vómitos, escalofríos, hipotensión, transaminasas elevadas.
Raltegravir	Náuseas, cefalea, diarrea, fiebre, elevación CPK.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ARVs

Las interacciones más importantes ocurren durante el transporte de las drogas en el hígado, a través de la P-glicoproteína y el sistema enzimático citocromo P450. El sistema citocromo P450 consiste en un conjunto de varias isoenzimas. Los IP y los ITRNN son principalmente metabolizados por la isoenzima CYP-3A4. Los ARVs que son metabolizados por esta vía pueden actuar de tres maneras; como sustrato, inhibidor o inductor. El ritonavir (RTV) y el efavirenz (EFV) pueden mostrar una combinación de las tres vías.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS IP E ITRNN

Todos los IPs y los ITRNN son metabolizados en el hígado por el sistema CYP, particularmente por la isoenzima CYP3A4. La lista de drogas que pueden tener interacciones con IPs e ITRNN es extensa y continuamente está en expansión.

Algunas de estas drogas incluyen medicamentos que son comúnmente indicados en los pacientes con VIH, tales como estatinas, benzodiazepinas, bloqueadores de los canales del calcio, ciclosporina, anticonvulsivantes, rifampicina, agentes para la disfunción eréctil (sildenafil), azoles, macrólidos, anticonceptivos orales y metadona.

Todos los IPs son sustratos de CYP3A4, su metabolismo puede ser alterado en presencia de CYP inductor o inhibidor y algunos IPs pueden también ser inductores o inhibidores de otros sistemas de isoenzimas CYP y P-glicoproteína.

Los ITRNN son sustratos de la CYP3A4 y puede actuar como inductor (nevirapina) o mixto (efavirenz). Estos ARVs pueden interactuar por múltiples vías y con múltiples drogas comúnmente prescritas para otras comorbilidades. La administración de IPs o ITRNN con potentes inductores de la CYP3A4 puede conducir a concentraciones subóptimas de la droga y reducción de los efectos terapéuticos de los ARVs. Estas combinaciones deben ser evitadas, si esto no es posible, se debe monitorizar la CVP, con o sin el ajuste de la dosis del ARV. Por ejemplo, la rifampicina es inductor de la CYP3A4 que pueden reducir significativamente la concentración plasmática de muchos IPs e ITRNN.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ITRN

Los ITRN no tienen un metabolismo hepático a través de la CYP, sin embargo, tienen otras rutas en el hígado. Se han reportado interacciones de los ITRN con otras drogas, que incluyen incremento de los niveles de la droga a nivel intracelular y puede haber por ejm, toxicidad cuando la didanosina es usada

en combinación con hydroxyurea o ribavirina, o el efecto aditivo supresor de la médula ósea de zidovudina y ganciclovir, o el antagonismo de la fosforilación intracelular con la combinación de zidovudina y estavudina. Otras interacciones como el incremento en la concentración de didanosina en la presencia de ganciclovir o tenofovir y la disminución en la concentración de atazanavir cuando es coadministrado con tenofovir.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DEL IF

Notiene metabolismo hepático, por lo que no tiene interacciones medicamentosas de relevancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS INHIBIDORES DE INTEGRASA

El raltegravir es eliminado por glucuronidación mediada por la enzima UDP-glucuronosyl transferasa (UGT1A1). Los inductores potentes de la enzima UGT1A1, tales como la rifampicina puede reducir significativamente la concentración de raltegravir. La significancia de esta interacción es desconocida, esta combinación no debe ser usada o solo con precaución si no hay otra opción. Otros inductores de la enzima UGT1A1 como el EFV, puede también reducir la concentración plasmática de raltegravir. Una interacción farmacocinética debe ser considerada si la respuesta virológica óptima no es lograda cuando estas drogas son usadas en combinación.

Es importante recordar que: No hay datos sobre interacciones y usos para D4T + ATV o DRV o LPV/RTV. No hay datos de DDI+AZT o FPV + DRV. No deben coadministrarse (no han sido establecidas aún las dosis recomendadas): LPV/RTV + DRV, ni LPV/RTV + FPV, ni DRV/r + SQV. Hay insuficientes datos para recomendar: SQV/r + FPV o IDV.

EMBARAZO Y VIH

RECOMENDACIONES PRECONCEPCIONALES PARA LA MUJER QUE VIVE CON EL VIH EN EDAD REPRODUCTIVA

- Seleccionar un método anticonceptivo efectivo y apropiado para disminuir el riesgo de un embarazo no deseado.
- Orientación y recomendaciones sobre prácticas de sexo seguro (uso de preservativos, pareja estable) para prevenir la transmisión de otras ITS y el posible desarrollo de una mayor virulencia y resistencia del VIH.

- Realizar recomendaciones sobre no uso de drogas ilícitas, consumo de alcohol y evitar el hábito tabáquico antes, durante y después del embarazo.
- Al indicar el TARV a las mujeres en edad reproductiva, debe evaluarse el impacto de los ARVs sobre la salud materno-fetal, como por ejemplo: hiperglicemia, anemia, toxicidad hepática, asociada a los efectos adversos del TARV, y si desea embarazarse debe considerarse un régimen que no contenga Efavirenz u otras drogas potencialmente teratogénicas. Debe insistirse en la adherencia.

Si la mujer desea embarazarse debe realizarse:

- Asesoría y consejería a la pareja que desea procrear.
- Evaluar el estatus inmunológico, virológico y clínico de la mujer.
- Precisar la historia previa de TARV.
- Discutir riesgos y beneficios del inicio o mantenimiento de la TARV durante el embarazo y los factores de riesgo de la transmisión perinatal del VIH y desarrollar estrategias para disminuir éstos.
- Lograr supresión máxima de la CVP previa al embarazo.
- Recomendar la realización del ELISA para VIH a la pareja.
- Omitir el uso de fármacos potencialmente teratogénicos.
- Explicar sobre la importancia de la estricta adherencia al TARV.
- Incluir en lo posible AZT en el esquema de drogas ARVs.
- Evaluar la administración apropiada de la profilaxis para IO y dar asesoraría sobre inmunizaciones.
- Aconsejar acerca de las opciones viables de reproducción asistida tales como, inseminación artificial para prevenir la transmisión del VIH a la pareja no infectada.

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

La utilización de medicamentos ARVs durante el embarazo como profilaxis, ha producido cambios y disminución significativa en la transmisión perinatal del VIH a nivel mundial. La estimación de la tasa de transmisión perinatal en embarazadas que no recibían profilaxis ARV durante el embarazo variaba de menos del 13% en Europa a cifras cercanas al 60% en África. El estudio PACTG 076, publicado en 1996 por Connors y col, demostró que la administración de AZT en el prenatal, culminación del embarazo y en el RN redujo el riesgo de

TV en un 66%. Estudios observacionales demostraron que la combinación de drogas ARVs (inicialmente terapia doble y después triple terapia) usadas como profilaxis, combinadas con cesárea electiva y no lactancia materna resultó ser más efectiva en la prevención de la TV del VIH, obteniéndose tasas menores de 2%.

ACTUACIÓN ANTE LA MUJER EMBARAZADA INFECTADA POR EL VIH

Diagnóstico del VIH y valoración de la mujer durante el embarazo.

La evaluación clínica de la mujer embarazada con VIH/SIDA requiere de una atención integral en equipo, que involucre un enfoque transdisciplinario.

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

Embarazada que asiste al control prenatal

Durante el control prenatal de toda embarazada se debe solicitar una prueba de ELISA para VIH en el primer y el tercer trimestre del embarazo o cuando acuda por primera vez a un centro de salud. La embarazada que resulte negativa en el primer trimestre debe repetirse la prueba en el tercer trimestre del embarazo. Es obligatorio realizar la prueba confirmatoria por la posibilidad de falsos positivos para ELISA durante el embarazo, sin embargo, la espera de este resultado no debe retardar el inicio de Profilaxis ARV, especialmente si la embarazada se encuentra en el último trimestre del embarazo (ver Documento Atención Integral del paciente VIH por niveles atención, 2007).

En su primera visita se le realizará una historia clínica (hacer énfasis en):

- Realizar asesoría, tanto a la embarazada como a su pareja, y familiares de ser necesario, sobre aspectos del VIH/SIDA, su salud bio-psico-social, sexualidad, riesgos de transmisión para el niño, riesgos, beneficios e importancia del TARV.
- **Iniciar profilaxis ARV a partir de las 14 semanas de embarazo o de inmediato en caso de ser necesario, si la salud materna lo amerita (caso SIDA).**

- Orientar sobre las relaciones sexuales con su pareja y cumplimiento de controles médicos posteriores.
- Realizar el reporte de denuncia al MPPS para que pueda registrarse y considerarse el caso, para tratamiento intraparto (AZT VIV y Oral) así como la leche maternizada para el RN. Se debe realizar referencia a Odontología, Psiquiatría y Alto Riesgo Obstétrico (ARO) y a otros servicios si lo amerita la paciente.
- El conteo de CD4 debe ser solicitado en la visita inicial y luego cada 3 meses máximo (al menos 2-3 controles). La CVP (RNA/ml VIH) debe ser solicitada en la visita inicial y al menos deben hacerse 2-3 controles durante el embarazo. Lo ideal sería realizar una determinación de CVP a las 34 o 36 semanas para decidir manera de culminación del embarazo.
- Planificar controles posteriores y realizar: evaluación clínica completa, vigilar efectos adversos del TARV, buscar evidencia de IO e indicar profilaxis de acuerdo al conteo de linfocitos T CD4. Planificar último control con Infectólogo a las 34 semanas y entregar terapia intraparto AZT (ampolla) y solución para el RN; además de la leche maternizada correspondiente para el primer mes con indicaciones precisas en referencia al Obstetra y Neonatólogo.
- **Planificar cesárea para las 38 semanas.**
- **Recomendar profilaxis ARV** con dos inhibidores nucleósidos de TR que incluyan (si no hay contraindicación) AZT y un Inhibidor de Proteasa/r: Saquinavir/r, preferiblemente o Lopinavir/Ritonavir. Debe evitarse el uso de EFV y otras drogas potencialmente teratogénicas en el primer trimestre del embarazo o de toxicidad potencial para la madre como el D4T más DDI. Se continuará TARV durante el periodo intraparto con AZT en infusión continua hasta culminar cesárea y post cesárea se mantiene indicación de TARV oral.
- Realizar evaluación clínica completa que incluya evaluación ginecológica (después de las 14 semanas) en busca de alguna infección o lesión genital, con toma de muestra para citología y colposcopia, además de toma de muestra para directos y cultivos si lo requiere.
- Solicitar estudios paraclínicos de laboratorio (**ver tabla 17**).

Tabla 17. Exámenes que deben realizarse a la mujer embarazada VIH

• Hematología completa, plaquetas, VSG. • Glicemia, urea, creatinina, transaminasas, fosfatasa alcalina, GGT, perfil lipídico, proteínas totales y fraccionadas. • Exámen de orina y urocultivo semana 14, 24 y 34 de gestación, exámen de heces. • Serología para Hepatitis B, C, CMV, EBV (1er y 3er trimestre), Serología Rubéola y de Toxoplasmosis. • VDRL cualitativo-cuantitativo (1er y 3er trimestre). • Contaje de linfocitos T CD4 y CV para VIH.
Test de resistencia 1.
Ácido láctico en sangre 2.
Cultivo de secreción vaginal para <i>Streptococo</i> : semana 34 (2).

Ideal: Ecosonograma morfológico 20 sem y Ecocardiograma fetal.

¹ La frecuencia de los exámenes se realizaran según criterio clínico justificado. El conteo linfocitos CD4 y CV ya se especificó antes.

¹ Ver indicaciones de test de resistencia.

³ Ideal en el tercer trimestre del embarazo.

TARV EN EL EMBARAZO

La mayoría de las drogas ARVs recomendadas en la embarazada seropositiva al VIH, pertenecen a la categoría B y C de la FDA, con excepción del EFV que ha sido reclasificada como D, debido a su asociación con malformaciones del SNC en animales de experimentación y en algunas embarazadas que han recibido la droga durante el 1er trimestre del embarazo. Los estudios clínicos que avalan el uso de estas drogas durante el embarazo son limitados, la mayoría de las recomendaciones se basan en evidencias obtenidas de los estudios preclínicos o en estudios observacionales retrospectivos de mujeres que estaban recibiendo una droga ARV y se embarazaron. Ninguna droga puede considerarse segura durante el embarazo, por ello, en lo posible, la profilaxis ARV debe ser iniciada después del primer trimestre, sugiriéndose actividades de Farmacovigilancia en todas las etapas del embarazo, extendiéndose la misma al feto, al RN y al niño hasta su adolescencia (ideal hasta los 18 años).

SELECCIÓN DE LOS ARVS EN MUJERES EMBARAZADAS: ITRN, ITRNN, IP.

Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos (ITRN)

Primera elección: Zidovudina y Lamivudina.

Alternativas:

- Didanosina, Stavudina, Abacavir.

Datos insuficientes para recomendar:

- **Tenofovir:** debe ser indicado por recomendación de expertos (ejemplo en caso de resistencia). Se sugiere discutir los casos en lo que la embarazada tiene incluido al TDF en el esquema de TARV que viene recibiendo y hacer un seguimiento estricto, en caso de que se decida mantener como parte de su esquema.

No indicar: Combinación de Didanosina más Estavudina, por riesgo de acidosis láctica. Se pueden indicar por separado combinado con otros ITRN.

INCLUIR ZIDOVUDINA ENDOVENOSA EN LA CULMINACIÓN DEL EMBARAZO Y EN SUSPENSIÓN EN EL RECIÉN NACIDO (ACTG 076)

INHIBIDORES DE PROTEASA (IP)

Primera elección (orden alfabético, no orden de preferencia).

Lopinavir/Ritonavir: 2 tabletas (de la nueva co-formulación) cada 12 horas, aumentar la dosis a 3 tabletas cada 12 horas en el último trimestre del embarazo.

Saquinavir/Ritonavir: 1000/100 mgs cada 12 horas. (2 capsulas de 500 mgs de Saquinavir más 1 tableta de 100 mgs de Ritonavir cada 12 horas).

- En vista de estudios que avalan uso de ambos IP (hay menos evidencia disponible para LPV/r). Los estudios farmacocinéticos disponibles de LPV/r están basados en la formulación de cápsulas y recomendaban aumentar las dosis en el último trimestre de embarazo a 4 capsulas cada 12 horas. Los estudios farmacocinéticos con la nueva presentación (tabletas) se están realizando, pero no están aún disponibles; en vista de eso son insuficientes los datos farmacocinéticos con la presentación de tabletas; sin embargo, este consenso recomendó extrapolar los datos ya conocidos a esta nueva formulación, de allí la sugerencia de aumentar la dosis a 3 tabletas cada 12 horas en el último trimestre

de gestación. Este IP (LPV/r) se ofrecerá preferiblemente en embarazadas con historia previa de TARV, en las que se sospeche resistencia viral, gestantes con clínica de SIDA o en aquellas que inicien TARV en el último trimestre del embarazo.

- Los estudios farmacocinéticos con la presentación disponible de SQV (tabl 500 mg)/r, consideran que se consiguen dosis adecuadas durante el embarazo sin necesidad de ajustar dosis. **El SQV/r se ofrecerá preferiblemente en mujeres con conteos de linfocitos T CD4 altos, asintomáticas, sin TARV previo.**

Alternativas: Indinavir. Debe tenerse presente que puede incrementar los niveles de bilirrubina indirecta y exacerbar una hiperbilirrubinemia fisiológica en el RN, aunque se ha demostrado un paso placentario mínimo.

Datos insuficientes para recomendar: Atazanavir, Fosamprenavir, Darunavir.

Estudios limitados de Atazanavir, muestran que es bien tolerado en la madre y el niño. Se recomienda discutir el caso si la mujer embarazada lo tiene indicado en el esquema ARV y realizar seguimiento estricto, en caso de que lo mantenga en el esquema.

No recomendar: Nelfinavir (su uso ha sido suspendido en embarazadas hasta nuevo aviso, debido a contaminación química con EMS. En Venezuela realizándose un protocolo de farmacovigilancia de 5 años, 2007-2011).

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA ANÁLOGOS NO NUCLEÓSIDOS (ITRNN)

Única opción si se decide iniciar con un ITRNN: Nevirapina.

Es el único ITRNN recomendado en mujeres embarazadas. No indicar en mujeres con conteo de linfocitos T CD4 mayor de 250 células/mm³; por rash y riesgo de toxicidad hepática incrementado, si se decide utilizar considerar riesgo/beneficio.

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

No recomendados: Efavirenz (clase D del FDA).

Si la embarazada viene recibiendo drogas ARVs y tiene incluido Efavirenz en el esquema, este debe ser sustituido por otra droga en forma inmediata. No indicar Efavirenz en mujeres con deseos de embarazarse y/o dudas acerca de uso apropiado de métodos de anticoncepción.

INHIBIDORES DE LA ENTRADA

Enfuvirtide: Datos insuficientes para recomendarlo.

Indicar sólo con recomendación del experto (en caso de resistencia, por Comité Nacional Resistencia VIH), continuarlo en mujeres embarazadas que lo tienen indicado en el esquema ARV y realizar vigilancia estricta.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

Raltegravir: Datos insuficientes para recomendarlo.

Tabla 18. Esquemas recomendados

ESQUEMAS ARVs RECOMENDADOS DE INICIO EN EMBARAZADAS INFECTADAS CON VIH	
Primera línea: Esquema basado en IP (orden alfabético, no preferencial).	ZDV + 3TC + Lopinavir/ritonavir ZDV+3TC+ Saquinavir/Ritonavir
Segunda línea: Esquema basado en ITRNN	ZDV+ 3TC+ NVP

Tabla 19. Datos relevantes preclínicos y clínicos en el uso de ARVs en el embarazo (FDA).

Droga antirretroviral	Categoría de embarazo (FDA)	Pasaje placentario [Porcentaje de droga madre:hijo]	Carcinogenicidad a largo plazo en animales	Estudios teratogénicos en animales
INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (ITRNs)				
Zidovudina (AZT, ZDV)	C	Sí (humanos)	Positivo (ratas, tumor epitelial vaginal no invasivo)	Positivo (cerca de dosis letal en ratas)
Didanosina (DDI)	B	Sí (humanos)	Negativo (no tumores, estudio en ratas de por vida)	Negativo
Stavudina (D4T)	C	Sí (monos rhesus)	No completado	Negativo (pero con disminución del calcio esternal en ratas)
Lamivudina (3TC)	C	Sí (humanos)	Negativo (no tumores, estudio en ratas de por vida)	Negativo
Abacavir (ABC)	C	Sí (ratas)	No completado	Positivo (anasarca y malformaciones esqueléticas durante la organogénesis; no en conejos)
Tenofovir (TDF)	B	Si (humanos)	Positivo (adenomas hepáticos a altas dosis en ratas)	Negativo (osteomalacia en animales jóvenes, altas dosis)
INHIBIDORES NO-NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (ITRNNs)				
Nevirapina (NVP)	C	Sí (humanos)	No completado	Negativo
Efavirenz (EFV)	D	Sí (monos cynomologus, ratas, conejos)	No completado	Positivo (microoftalmía, anoftalmía, anencefalia en monos cynomologus)
INHIBIDORES DE LAS PROTEASAS (IPs)				
Indinavir (IDV)	C	Sí (ratas, conejos) [sustancial en ratas, bajo en conejos]	No completado	Negativo (pero costillas supernumerarias en ratas)
Ritonavir (RTV)	B	Sí (ratas) [fetos a medio término, fetos de post-término]	No completado	Negativo (pero criptorquidea en ratas)
Saquinavir (SQV)	B	Mínimo (ratas, conejos)	No completado	Negativo
Fosamprenavir (FPV)	C	No conocido	No completado	Negativo (osificación deficiente y elongación tímica en ratas y conejos)
Atazanavir	B	Mínimo/variable (humano)	Positivo (adenomas hepatocelulares en ratas)	Negativo
Darunavir	B	Desconocido	No completado	Negativo
Lopinavir/Ritonavir	C	Si (humano)	Positivo (adenomas hepatocelulares y carcinomas en ratas)	Negativo (pero incrementa variantes esqueléticas y de osificación en ratas que estuvieron expuestas durante el embarazo)

OTRAS CONSIDERACIONES IMPORTANTES

- MONOTERAPIA Y/O BITERAPIA con drogas ARVs en la embarazada se asocian con desarrollo de resistencia por lo cual estos esquemas **DEBEN EVITARSE**.
- Si hay sospecha de resistencia a los ARVs: realizar test de resistencia para guiar el TARV; si la embarazada se encuentra en fecha cercana a la culminación del embarazo, se sugiere realizar cambio de esquema, previa toma de muestra para el test.
- La indicación de las drogas ARVs debe realizarse previo consentimiento informado. En Venezuela existe disponibilidad de tratamiento combinado para todas las mujeres que lo requieran durante y después del embarazo.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS: ALGORITMOS DE ACTUACIÓN

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

- Recomendaciones del TARV deben estar basadas en los mismos parámetros de la no embarazada.
- Iniciar profilaxis ARV de alta eficacia (TARV) después del primer trimestre.
- Si la paciente se encuentra en etapa de SIDA iniciar la profilaxis antirretroviral (TARV) inclusive en el primer trimestre.
- Incluir la Zidovudina, en lo posible, en el esquema ARV escogido.
- Discutir con la embarazada los riesgos y beneficios de las drogas ARVs.
- Realizar evaluación estándar clínica, virológica e inmunológica de acuerdo a las recomendaciones ya señaladas.
- **Indicar profilaxis o tratamiento para las IO, en caso de tener indicación.**
- Si la paciente se presenta en trabajo de parto con membranas rotas, se debe evaluar las condiciones del cuello uterino, si la dilatación cervical es mínima se realizará cesárea, o bien el clínico puede iniciar oxitocina para disminuir el tiempo del trabajo de parto y si este progresa rápidamente permitir el parto por vía vaginal.

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

- Si acude en el primer trimestre del embarazo, debe recomendarse que continúe los ARVs y si acude después del primer trimestre: Continuar TARV.
- Si la paciente cumple esquemas y/o combinaciones de ARVs permitidos, no cambiarlo. Deben omitirse aquellos ARVs con probables efectos teratogénicos sobre el feto, como el EFV o las combinaciones potencialmente tóxicas como el DDI más D4T.
- Discutir riesgos y beneficios de los ARVs en la madre y el feto.
- En lo posible añadir AZT al esquema de tratamiento elegido.
- Independientemente del régimen elegido en el prenatal: Indicar AZT VIV en la culminación del embarazo.

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

- Recomendaciones de las drogas ARVs basadas en los mismos parámetros de la no embarazada.
- Determinación de CVP y del conteo de linfocitos T CD4 basales y sin esperar los resultados, iniciar TARV. Al iniciarlo, usar un esquema basado en LPV/r, ya que desconocemos conteo de linfocitos T CD4.
- Idealmente realizar control de CVP al mes de iniciada la profilaxis ARV. Sin suspender el TARV después del nacimiento del niño, canalizar a la paciente (usuaria) al servicio especializado para evaluar si ameritará la continuación del TARV postparto, de acuerdo a los resultados de CVP y al conteo de linfocitos T CD4.

MUJER EMBARAZADA CON INFECCIÓN POR EL VIH NO CONOCIDA DURANTE EL EMBARAZO

- Recomendar la cesárea electiva.
- Usar la AZT VIV durante el intraparto hasta el pinzamiento del cordón. Luego AZT en suspensión en el RN durante 6 semanas.
- Sino se dispone de AZT VIV: Usar AZT tabletas: 100 mgs cada 3 hrs hasta el pinzamiento del cordón.
- Asesoramiento en el postparto: para decidir el TARV más apropiado.

MONITOREO DE LA MUJER Y DEL FETO

- El monitoreo de las complicaciones por los ARVs durante el embarazo debe estar basado en los efectos conocidos de las drogas que está recibiendo la mujer, para ello se vigilarán las manifestaciones clínicas sugestivas de efectos adversos y se realizarán exámenes de laboratorio para su detección.
- Durante el primer trimestre, se recomienda ultrasonido para verificar la edad gestacional y estimar el tiempo de la cesárea electiva; idealmente realizar ultrasonido morfológico a las 20 semanas y ecocardiograma fetal.
- Muchos expertos recomiendan evaluar la anatomía fetal en el segundo trimestre del embarazo sobre todo si la mujer ha recibido EFV en el primer trimestre.

EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LOS ARVS EN LA EMBARAZADA

ITRN: • **Acidosis láctica:** debida a toxicidad mitocondrial, asociada a esteatosis hepática microvacuolar. Se manifiesta con: debilidad, distensión abdominal, alteración de pruebas hepáticas. Más frecuentemente asociada con la combinación DDI+D4T. **Vigilancia:** mantener un alto nivel de sospecha, especialmente durante el tercer trimestre y realizar la determinación de ácido láctico.

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

- **Manifestaciones gastrointestinales:** ver Tabla 16.

ITRNN: • **Exantema cutáneo:** similar a lo descrito en la Tabla 16.

- **Toxicidad hepática:** puede manifestarse asociada al exantema, se presenta con mayor frecuencia en mujeres con conteos de linfocitos T CD4 mayor de 250 céls/mm³. **Vigilancia:** realizar control de transaminasas cada 15 días o por lo menos una vez al mes, durante los tres primeros meses de iniciada la NVP.
- **Malformaciones en el SNC:** demostrada en animales de experimentación y en algunas mujeres que desconocían que estaban embarazadas y han recibido este ARV en el primer trimestre. **Vigilancia:** evitar el EFV en mujeres con potencialidad de embarazarse y que no

utilicen métodos anticonceptivos. No indicar en el primer trimestre del embarazo y/o suspender su uso en aquellas mujeres que reciban este ARV y se embaracen. Monitoreo fetal en las mujeres que han recibido EFV en el primer trimestre.

- IP:**
- **Prematuridad y bajo peso del RN:** los datos son confusos, encontrándose hallazgos diferentes en Europa (grupo de estudio Colaborativo Europeo) y lo que se ha demostrado en Estados Unidos. En estudios realizados en embarazadas venezolanas, parece ser poco frecuente. **Vigilancia:** control obstétrico regular con el fin de realizar detección precoz de esta complicación y ofrecer tratamiento apropiado.
 - **Ictericia:** en caso de que cumpla Indinavir o Atazanavir. **Vigilancia:** Control de Bilirrubina total y fraccionada, con especial cuidado al inicio del tratamiento y al final del embarazo por el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal. (Ver **Tabla 16**).

CONDUCTA EN LA CULMINACIÓN (PARTO Vs CESÁREA) DEL EMBARAZO

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

En relación al tipo de parto se recomienda: cesárea electiva a las 38 semanas de gestación para embarazadas con CVP > 1,000 copias/ml y en las que se desconoce la CVP cerca o en el momento del parto. Mientras que en aquellas con CVP < 1,000 copias/ml o indetectable, la decisión en relación al modo de parto deberá ser individualizada.

Si es primigesta se recomienda culminar el embarazo por cesárea electiva, ya que el trabajo de parto prolongado se ha asociado con transmisión vertical del VIH. El riesgo de TV aumenta el doble en embarazadas con ruptura de membranas mayor de 4 horas, este riesgo se incrementa directamente proporcional con el tiempo de duración de la ruptura. El manejo de las embarazadas que se presentan con membranas rotas o en trabajo de parto, también debe ser individualizado, basado en: el tiempo de duración de la ruptura de membranas, la paridad, del progreso del trabajo de parto, la CVP, el uso TARV y otros factores clínicos.

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

USO DE LA AZT O ZDV INTRAVENOSA

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

- Dosis inicial: de 2 mg/kg a pasar en 1 hora. Cuando sea previsto realizar cesárea, la infusión de AZT VIV debe comenzar 3 horas antes de la cirugía.
- Seguida de una infusión continua de 1 mg/kg/hora hasta el pinzamiento del cordón umbilical.

Las mujeres que reciben ARVs que incluyen la AZT, esta debe ser indicada en forma VIV mientras las otras drogas se continúan por VO.

En los casos en donde la embarazada no ha recibido AZT prenatal, ya sea por toxicidad, o por sospecha de resistencia, aún así, se recomienda el uso intraparto de AZT VIV, a no ser que haya sido documentada una historia de hipersensibilidad a esta droga. Las mujeres que reciben TARV prenatal que incluya el D4T, se suspenderá este ARV en el momento del parto para iniciar AZT VIV continuando con resto del esquema VO.

RECOMENDACIONES DURANTE EL PUERPERIO

- Realizar la evaluación virológica (CVP), inmunológica (cuenta de linfocitos T CD4) y clínica, poniendo especial atención en las mujeres con diagnóstico reciente e informar sobre el curso del VIH, medidas de control y cuidado al niño, así como efectos adversos/toxicidad potencial de los ARVs.
- Brindar consejería/asesoría en el puerperio acerca de la importancia de la adherencia al TARV, teniendo en cuenta que pudiera disminuir por la atención que la madre le dedica al niño o por la depresión postparto.
- Suspender la profilaxis ARV (un mes después) en aquellas pacientes que sólo se les indicó la profilaxis (TARV) para prevenir TV del VIH (esto debe informarse al Programa Nacional de SIDA/ITS). A las mujeres a las que se les indicó TARV por condiciones clínicas, inmunológicas, virológicas (SIDA) se debe mantener TARV.

MANEJO DEL RECIÉN NACIDO EXPUESTO AL VIH DURANTE EL EMBARAZO

- El médico debe realizar el reporte de caso para vigilancia epidemiológica y la solicitud de profilaxis ARV para el RN al Programa Nacional de SIDA/ITS.
- Referir al RN expuesto al VIH a un equipo asistencial con experiencia en el seguimiento y atención de niños infectados por el VIH. El centro dispondrá de pruebas para el diagnóstico de la infección del VIH. En su defecto, el pediatra responsable contará con el asesoramiento de un centro de referencia para esta patología.
- Se recomienda AZT VO en el RN a las 8 horas de vida y durante 6 semanas. Solo en aquellas circunstancias en las que el riesgo de TV o la sospecha sea elevado puede utilizarse TARV, siempre bajo asesoría de un experto.

Las Dosis de AZT VIV recomendadas son:

- **RN a término:** 2 mg/Kg de peso/dosis cada 6 horas, iniciando a las 8 horas de nacido. Si se requiere la vía VIV, la dosis será 1,5 mg/Kg de peso/dosis cada 6 horas.
- **RN Prematuro:** (menos de 36 semanas de gestación) la dosis inicial será de 2 mg/Kg de peso/dosis cada 12 horas (o 1,5 mg/Kg de peso/dosis cada 12 horas VIV) incrementando a 2 mg/Kg de peso/dosis cada 8 horas a las 2 semanas de vida si la edad gestacional al nacer fue mayor o igual a 30 semanas.

NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

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

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

- Consideraciones especiales en relación a la adherencia a los ARVs de niños y adolescentes.

DIAGNÓSTICO DEL NIÑO INFECTADO POR VIH

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

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

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

- **Una prueba virológica positiva (ej. PCR DNA ó PCR RNA) indica posible infección por VIH.** Este resultado debe ser confirmado con una nueva muestra, aunque se reconoce que repetir el estudio virológico puede no ser asequible. En el RN (28 días de nacido) el PCR DNA VIH tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 99%. La PCR RNA VIH tiene una sensibilidad entre 90-100% para los 2-3 meses de vida. Una opción pudiera ser utilizar las pruebas de CV para el diagnóstico virológico antes que implementar métodos virológicos específicos para niños, si se usa esta técnica cuantitativa se debe considerar que los resultados positivos con un bajo nivel de CVI (<10.000 copias/ml) pueden representar falsos positivos.
- **Se consideran negativos,** todo niño que no esté recibiendo lactancia materna, con dos o más pruebas virológicas negativas, de las cuales dos deben ser realizadas en mayores de un mes de edad y una de éstas repetida entre los 4 y 6 meses de edad. Se recomienda la confirmación final de exclusión con la realización de un ELISA (IgG VIH) a los 12 a 18 meses a fin de documentar la serorreversión.

- En mayores de 6 meses, **se consideran negativos**, aquellos niños que no estén recibiendo lactancia materna y que tengan dos ELISA (IgG VIH) negativos, con intervalo de al menos un mes entre cada prueba y sin evidencia clínica ni inmunológica de infección por VIH. Y en mayores de 18 meses, **se excluyen definitivamente de ser positivos**, aquellos niños que tengan un ELISA (IgG VIH) negativo, en ausencia de hipogammaglobulinemia (**ver Tabla 20**).
- alguna prueba como el cultivo viral y el Ag disociado p24, pueden ser de utilidad diagnóstica, pero tienen sus limitaciones.
- **Como se sabe se recomienda NO amamantar al niño, pero en caso de que el niño haya sido amamantado**, debe tenerse en cuenta que el riesgo de contraer la infección por el VIH se mantiene durante todo el período de lactancia. En consecuencia, una prueba virológica negativa en un niño amamantado no descarta la infección por el VIH. Por lo tanto y en base a lo recomendado por la OMS, las pruebas virológicas para detectar la infección por el VIH **deben ser realizadas luego de 6 semanas** de suspender por completo la lactancia materna.

Tabla 20. Valores Normales de Inmunoglobulinas

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

MONITOREO DE LA INFECCIÓN POR VIH PEDIÁTRICO

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

La **OMS** establece una clasificación del VIH en niños, según la cual la clasificación de las enfermedades que afectan a los niños serían: Sino presentan enfermedades asociadas son Asintomáticos (estadio clínico A), Enfermedades asociadas Leve (estadio clínico 2), Enfermedad Avanzada (estadio clínico 3) y estado grave (estadio clínico 4) (**Ver Tabla 21**).

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

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

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

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

Tabla 21. Clasificación Clínicas (CDC) en niños con VIH

Categoría N: No sintomático (Categoría 1 de OMS o Asintomática)
Niños sin signos ni síntomas relacionados con infección por VIH ó que tengan sólo una condición de la Categoría A.
Categoría A: Levemente sintomático (Categoría 2 de OMS o Leve)
Niños con 2 ó más de la siguientes condiciones, pero ninguna de las categorías B y C • Linfadenopatía (≥ 0.5 cm en más de dos sitios; bilateral = un sitio). • Hepatomegalia. • Esplenomegalia. • Dermatitis. • Parotiditis. • Infección respiratoria alta recurrente ó persistente, sinusitis u otitis media.
Categoría B: Moderadamente Sintomático (Categoría 3 de OMS o Avanzada)
Niños con condición sintomática atribuidas a la infección por VIH, diferente a la categoría A ó C. • Anemia <8 mg/dl, neutropenia < 1000 cel/mm³ ó trombocitopenia <100.000 cel/mm³, de ≥ 30 días. • Meningitis bacteriana, neumonía ó sepsis (un episodio). • Candidiasis orofaríngea persistente por más de 2 meses en niños > 6 meses • Cardiomiopatía. • Infección por CMV antes del mes de edad. • Diarrea recurrente ó crónica. • Hepatitis. • Infección por virus Herpes (HSV): estomatitis recurrente (más de dos episodios dentro de un año). • Bronquitis por HSV ó esofagitis en menores de un mes de vida. • Herpes Zoster en al menos dos episodios ó en más de un dermatoma. • Leiomiomasarcoma. • Neumonía intersticial linfoidea ó hiperplasia linfoidea pulmonar compleja. • Neuropatía. • Nocardiosis. • Fiebre mayor de un mes de duración. • Infección por toxoplasmosis antes del mes de edad. • Varicela diseminada.
Categoría C: Severamente Sintomático (Categoría 4 de OMS o Grave)
• Infecciones bacterianas severas múltiples ó recurrente: septicemia, neumonía, meningitis, artritis, osteomielitis, abscesos profundos (excluyendo otitis media, abscesos superficiales, infección relacionada a catéter). • Candidiasis esofágica ó pulmonar. • Coccidioidomicosis diseminada. • Criptococosis extrapulmonar. • Criptosporidiasis ó isosporidiasis con diarrea persistente mayor de un mes. • Enfermedad por CMV después del mes de edad en sitios diferentes a hígado, bazo y ganglios linfáticos. • Encefalopatía. • Infección por HSV causando úlceras mucocutáneas de más de un mes de duración, ó bronquitis, neumonitis. • Sarcoma de Kaposi. • Linfoma cerebral primario, de células pequeñas (Burkitt) ó linfoma inmunoblástico. • Mycobacterium tuberculosis diseminado ó extrapulmonar. • Infección diseminada por Mycobacterium no tuberculosos ó no identificados en otros sitios diferentes a pulmón, piel, cuello uterino y ganglios linfáticos pulmonares. • Infección diseminada por Mycobacterium Avium Complex ó Mycobacterium kansasii en otros sitios diferentes a pulmón, piel, cuello uterino y ganglios linfáticos pulmonares. • Neumonía por Pneumocystis jiroveci. • Leucoencefalopatía multifocal progresiva. • Sepsis recurrente por Salmonella (no typhi). • Toxoplasmosis cerebral en mayores de un mes. • Síndrome de desgaste.

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

En niños mayores de 5 años se pueden considerar los valores absolutos. Se debe tomar en cuenta las enfermedades intercurrentes y la aplicación de vacunas en el momento de la medición, ya que puede haber una disminución transitoria en el número y porcentaje de CD4 por estas razones (ver **Tabla 22**).

Tabla 22. Categorías inmunológicas correlacionadas con la edad, el conteo absoluto y porcentaje de linfocitos T CD4

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

Altos niveles de CVP (>100.000 copias/ml) en niños, han sido asociados con alto riesgo de progresión de enfermedad y muerte, particularmente si el porcentaje de linfocitos T CD4 es < 15% (ver **Tabla 23**).

Tabla 23. Correlación entre CV (copias/ml), porcentaje de CD4% y riesgo de muerte en niños infectados por VIH

CARGA VIRAL (COPIAS/ML)	% CD4	% MORTALIDAD
<100.000	> 15%	15%
>100.000	> 15%	36%
<100.000	<15%	63%
>100.000	<15%	81%

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

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

INDICACIONES PARA EL INICIO DEL TARV

En menores de 1 año (12 meses)

Se recomienda el inicio de TARV en todo lactante menor de 12 meses independientemente de su estado clínico, conteo de linfocitos T CD4 o CVP. Sobre todo si conteo absoluto de linfocitos T CD4 es menor de 1500 células/mm³ o menor de 25%, considerándose inmunosupresión severa.

En niños de 1 a < 5 años

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

Si tiene de 12-36 meses (1-3 años) se recomienda el inicio de TARV en niños con un porcentaje de linfocitos T CD4 inferior al 20% o conteo absoluto de linfocitos T CD4 de menos de 750 células/mm³. **En caso de 36-60 meses (3-5 años) se recomienda el inicio de TARV** en niños con un porcentaje de T CD4 inferior al 15% o conteo absoluto de linfocitos T CD4 de menos de 350 células/mm³, independientemente de su condición clínica o de la CVP.

Se puede considerar el inicio de TARV en niños que están asintomáticos o sólo presentan sintomatología leve (categorías clínicas A del CDC o las condiciones de un episodio único de infección bacteriana severa o de la categoría B) con un porcentaje de linfocitos T CD4 $\geq$ de 25% y CVP > 100.000 copias RNA/ml.

Se puede diferir el inicio del TARV en niños de 1 año a < 5 años asintomáticos, con porcentaje de linfocitos T CD4 $\geq$ de 25% y niveles plasmáticos de CVP de < 100.000 copias/ml.

En niños mayores de 5 años (más de 60 meses)

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

Se recomienda el inicio de TARV en niños con un recuento de linfocitos T CD4 < 200 células/mm³ (menos de 15%), independientemente de su condición clínica o de la CVP.

Se puede considerar el inicio de TARV en niños que están asintomáticos o solo presentan sintomatología leve (categorías clínicas N y A del CDC o las condiciones de un episodio único de infección bacteriana seria o de la categoría B) con un conteo de linfocitos T CD4 $\geq$ de 200 células/mm³ y CVPI > 100.000 copias/ml de VIH RNA.

Se puede diferir el inicio del TARV en niños de 5 años en adelante que estén asintomáticos, o con sintomatología leve con conteo de CD4 $\geq$ de 350 células/mm³ y niveles plasmáticos de CV de < 100.000 copias/ml.

ESQUEMAS INICIALES DE TARV RECOMENDADOS PARA NIÑOS CON INFECCIÓN POR VIH

FUERTEMENTE RECOMENDADO

- 2 ITRN + 1 Inhibidor de Proteasa

Zidovudina + 3TC

Didanosina + 3TC

Abacavir + 3TC

Lopinavir/Ritonavir

- 2 ITRN + 1 ITRNN

Efavirenz (≥ 3 años) (peso mayor de 10 Kg).

Nevirapina (< 3 años)

RECOMENDADO COMO ALTERNATIVA

- 2 ITRN + Fosamprenavir + Ritonavir (> 6 años).
- 2 ITRN + Nevirapina (niños ≥ 3 años).

Esquema alternativo de ITRN a ser combinados con IP o ITRNN

Zidovudina + DDI

Abacavir + ZDV

Tenofovir + 3TC (adolescentes **con tanner 4-5**)

ESQUEMAS A UTILIZAR SOLO EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

- 2 ITRN + Atazanavir ó Indinavir/r (adolescentes con peso suficiente para recibir dosis de adultos).
- 2 ITRN + Fosamprenavir/r (Niños de 2 a 6 años).
- Zidovudina+Lamivudina+Abacavir o la combinación de D4T+ 3TC.
- Enfuvirtide solo como parte de esquemas de rescate (discutido en Comité Nacional Resistencia VIH).
- Darunavir o Raltegravir solo como parte de esquemas de rescate solo en adolescentes con peso acorde para dosificación de adultos o de acuerdo a dosis recomendadas (hay escasos estudios en niños, deberá discutirse en Comité Nacional Resistencia VIH).

NO RECOMENDADO

- Cualquier monoterapia.
- D4T + DDi (Podría ser considerado en niños experimentados con ARV que requieren cambio de esquema y no tienen otra opción disponible).
- D4T + ZDV.
- Tenofovir + Abacavir + Lamivudine.
- Tenofovir + Didanosina + Lamivudine.
- Nevirapina en adolescentes femeninas con CD4 >250 cel/mm³ o adolescentes masculinos con CD4 > 400 cell/mm³.
- Saquinavir no potenciado (sin ritonavir a dosis bajas).
- Indinavir + Atazanavir (efecto aditivo hiperbilirrubinemia).

DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS ARVS EN LOS NIÑOS ITRN:

ZIDOVUDINA (ZDV) – Cápsulas 100 mgs/Solución 10 mg/ml.

Dosis: 160 mgs/m²SC/dosis TID ó 180-240 mg/m²SC BID.

Peso paciente	Dosis TID	Dosis BID
5 -5,9 Kgs	50 mgs/dosis	6 cc
6-6,9 Kgs		7 cc
7-7,9 Kgs		8 cc
8-8,9 Kgs		9 cc
9-9,9 Kgs		10 cc
10-11,9 Kgs	100 mgs/dosis	10 cc
12-13,9 Kgs	100 mgs/dosis	11 cc
15 Kgs	150 mgs/dosis	½ tableta
20 Kgs	150 mgs/dosis	½ tableta
25 Kgs	175 mgs/dosis	1 tableta

LAMIVUDINA (3TC) – Tabletas 150 mgrs. Dosis: 4 mg/Kg/dosis BID.

Peso Paciente	Dosis BID
5 Kgs	20 mgs/dosis
10 Kgs	40 mgs/dosis
12 Kgs	45 mgs/dosis o ½ tableta
15 Kgs	60 mgs/dosis o ½ tableta
20 Kgs	80 mgs/dosis o 1 tableta am - ½ tableta pm
25 Kgs	100 mgs/dosis o 1 tableta
30 Kgs	120 mgs/dosis o 1 tableta

ESTAVUDINA (D4T) – Cápsulas 40 mgs. Dosis: 1 mg/Kg/dosis BID.

Peso Paciente	Dosis correspondiente
5 Kgs	5 mgs/dosis
10 Kgs	10 mgs/dosis
15 Kgs	15 mgs/dosis
20 Kgs	20 mgs/dosis
25 Kgs	25 mgs/dosis

DIDANOSINA (DDi) – Tabletas 100 mgs. Dosis: 100 mgs/m²SC/dosis BID.

Peso Paciente	Dosis correspondiente
5 Kgs	25 mgs/dosis
10 Kgs	50 mgs/dosis
15 Kgs	75 mgs/dosis
20 Kgs	100 mgs/dosis
25 Kgs	100 mgs/dosis

ABACAIR (ABC) – Solución jarabe 20 mg/cc. Dosis: 8 mgs/Kg/dosis BID.

Peso paciente	Dosis BID
5 – 5,9 Kgs	2 cc
6 – 6,9 Kgs	3 cc
7 – 7,9 Kgs	4 cc
8 – 8,9 Kgs	4 cc
9 – 9,9 Kgs	4 cc
10 – 11,9 Kgs	5cc cc
12 – 13,9 Kgs	6 cc o ½ tableta
20 Kgs	8 cc/dosis o 1 tableta am y ½ tableta pm
25 Kgs	10 cc/dosis o 1 tableta

AZT/3TC (Duovir) tableta 300/150 mg BID.

Peso paciente	Dosis BID
14 – 16,9 Kgs	½ tableta
17 – 19,9 Kgs	½ tableta
20 – 24,9 Kgs	1 tableta am y ½ tableta pm
25 – 29,9 Kgs	1 tableta am y ½ tableta pm
30 o más Kgs	1 tableta

ITRNN

EFAVIRENZ - Cápsulas 200 mgs.

Peso paciente	Dosis OD
10 – 13,9 Kgs	200 mgs/día
14 – 19,9 Kgs	200 mg+50 mg/día
20 – 24,9 Kgs	200+100 mgs/día
25 – 29,9 Kgs	200+100+50 mgs/día
30 – 39,9 Kgs	400 mgs/día
Más de 40 kgs	600 mgs/día

NEVIRAPINA (NVP)*- Tabletas 200mg.**Dosis 120-200 mg/m2/dosis, máximo 200 mg diario(OD).**

Peso Paciente	Dosis BID
5 Kgs	35 mgs/dosis
9 – 16,9 Kgs	½ tableta
17 Kgs o más	1 tableta

IPs**LOPINAVIR/RITONAVIR- Kaletra solución 80mg / 20mg por cc BID****(Debe refrigerarse).**

Dosis: 7-15 kg---12 mg/Kg

15-40 Kg---10 mg/Kg

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

Peso paciente	Dosis BID	Frascos/susp al mes
5-5,9 Kgs	1 cc/dosis	1 frasco
6-7,9 Kgs	1,5 cc/dosis o ½ tableta	1 frasco
8-11,9 Kgs	2 cc/dosis o ½ tableta	1 frasco
12-16,9 Kgs	2 cc/dosis o 1 tableta	1 frasco
17-19,9 Kgs	2,5 cc/dosis o 1tableta	1 frasco
20-24,9 Kgs	3 cc/dosis o 1 tableta	1 frasco
25-29,9 Kgs	3,5 cc /dosis o 1 tableta am y ½ tableta pm	1 frasco
30-34,9 Kgs	4 cc/dosis o 2 tabletas	2 frascos
30-40 Kgs	5 cc/dosis o tabletas	2 frascos

RITONAVIR (RTV) – Cápsulas 100 mg. Dosis booster: 4 mg/kg**FOSAMPRENAVIR - Tabletas 700 mg.****Pacientes sin experiencia previa a los ARV:****Dosis (2 a 5años):** 30 mg/kg BID. Dosis máxima 1400mg.**Dosis (mayor de 6 años):** 18 mg/kg (dosis máxima 700mg) + Ritonavir 3 mg/kg (dosis máxima 100mg) BID.**Pacientes con experiencia previa a los ARVs:****Dosis (>6 años):** 18 mg/Kg (dosis max 700 mg) + Ritonavir 3 mg/Kg (dosis max 100 mg) BID.

ATAZANAVIR- Cápsulas 150 mg OD.

15-20Kg --- 8,5 mg/kg

>20 Kg --- 7 mg/kg

Debe ser administrado con las comidas en niños > 6 años y no debe exceder de 300 mg al día.

INDICACIONES PARA EL CAMBIO DE TARV

- Falla en el esquema actual con evidencia de progresión de la enfermedad, basado en parámetros clínicos, virológicos o inmunológicos.
- Toxicidad o intolerancia demostrada al esquema ARV actual.

CONSIDERACIONES VIROLÓGICAS:

El tiempo requerido para alcanzar la máxima respuesta virológica al TARV, puede variar dependiendo del valor basal específico para el momento del inicio de la misma en pacientes sin o con limitada experiencia con ARVs. Si la CVP basal es alta (>100.000 copias/ml), la respuesta virológica no podrá ser observada hasta las 8-12 semanas después de iniciado el TARV. Sin embargo, si los niveles de CVP basal son menores de 100.000 copias/ml, la respuesta inicial debe ser observada dentro de las 4 semanas siguientes al inicio de la terapia. Al menos dos mediciones de CVP deben ser realizadas antes de considerar un cambio en la terapia, siempre y cuando la adherencia esté comprobada.

Paciente sin experiencia en el TARV:

- Disminución < 1.0 log₁₀ del nivel basal de CVP después de 8-12 semanas de TARV.
- CVP detectable después de 6 meses de tratamiento en pacientes con adherencia óptima al tratamiento.
- Detección repetida de CVP en niños quienes inicialmente tenían niveles indetectables en respuesta al TARV.
- Un incremento de la CVP, en niños que habían tenido una respuesta importante, pero que todavía tienen valores detectables (>0.5 log₁₀ en > 2 años y > 0.7 log₁₀ en < 2 años).

Paciente con experiencia en el TARV:

- Disminución < 1.0 log₁₀ del nivel basal de CVP después de 6 meses de TARV.

CONSIDERACIONES INMUNOLÓGICAS:

Antes de considerar el cambio del TARV por el descenso del contejo de linfocitos T CD4, debe repetirse el contejo, al menos 2 meses después de la muestra inicial. **No se debe cambiar TARV en pacientes con CVP indetectable.**

- Niños con contejo de linfocitos T CD4 de < 15% (categoría 3), que no aumenten el porcentaje de linfocitos T CD4 al menos 5 percentiles en relación a su porcentaje basal. Para niños > 5 años falla en el incremento de linfocitos T CD4 al menos 50 cel/mm³ sobre la medición de base durante el primer año de TARV.
- Niños con contejo de linfocitos T CD4 de < 15% (categoría 3), que disminuyan en cinco percentiles o más el porcentaje de linfocitos T CD4 (de 15% a 10% ó de 10% a 5%).

CONSIDERACIONES CLÍNICAS:

- Deterioro progresivo del neurodesarrollo.
- Falla de crecimiento (disminución de la velocidad de crecimiento a pesar de un adecuado soporte nutricional, sin ninguna otra explicación).
- Progresión de la enfermedad, definida como el avance de una categoría clínica a otra.

El TARV en el niño es algo difícil por la escasa disponibilidad de drogas ARVs en presentaciones pediátricas; y en las que existen, muchas veces el sabor y la preparación limitan su uso, por lo que muchas veces se usan las presentaciones de adultos en los niños infectados por VIH que ameritan tomar TARV.

ADHERENCIA O APEGO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Ciertos factores influyen la eficacia del TARV, entre ellos se incluye la falta de adherencia al tratamiento, las reacciones adversas a los medicamentos utilizados, las interacciones entre los ARVs y el desarrollo de resistencia. Se ha considerado en esta guía, hacer mención del tema solo en adultos infectados y en forma resumida. **Para ampliar la revisión, se recomendará consultar la Guía sobre Adherencia al TARV en Venezuela, 2008** (en impresión) en la que se considera el tema en niños, niñas, adolescentes, adultos y embarazadas.

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

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

La adherencia a los ARVs tiene implicaciones en tres niveles: individual, porque la ausencia de una adecuada adherencia limita marcadamente los beneficios terapéuticos y favorece la aparición de resistencias en cada caso tratado; a nivel de la **comunidad**, ya que los virus resistentes pueden transmitirse por todas las vías de contagio de la infección y, finalmente, **económicas/estado**, pues el empleo inadecuado de los ARVs conlleva a un gasto claramente ineficiente y aumento de inversión por parte del estado.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La incorporación de equipos de apoyo (especialmente enfermeras y psiquiatras/psicólogos) debe hacerse cuando esto sea posible, para realizar el reforzamiento de la adherencia y su monitorización mediante contacto directo con el paciente. El profesional de enfermería debe centrar su participación en el apoyo al paciente, deberá dirigirse a informar, concentrándose en las dudas surgidas en la consulta médica y utilizando la consejería como herramienta de trabajo, y detectar precozmente al posible incumplidor, planificando con el equipo asistencial las estrategias de intervención **(ver Tabla 24)**.

Tabla 24. Causas de incumplimiento al TARV y posibles estrategias para mejorar la adherencia.

CAUSAS POTENCIALES DE INCUMPLIMIENTO		POSIBLES INTERVENCIONES
Factores sociales, económicos, educativos.	Falta de apoyo social y/o familiar. Escasos recursos.	Buscar alianza con familiares y amigos. Conocer necesidades sociales. Participación en organizaciones comunitarias. Educación, explicaciones claras y comprensibles sobre VIH/SIDA y TARV.
Factores del equipo asistencial (médicos tratantes especialistas en VIH).	Falta de recursos. Atención masificada e impersonal. Ausencia de coordinación entre diferentes servicios de apoyo a la asistencia. Insuficiente formación en TARV. Falta de accesibilidad. Deficiente formación en relación personal sanitario-paciente.	Accesibilidad y continuidad de la asistencia. Equipo multidisciplinario. Darse tiempo para explicarle al paciente sobre su enfermedad y TARV. Formación médica sólida en TARV y en atención al paciente. Mejorar relación médico-paciente. Plantear terapia directamente observada solo si es necesario (ejm en Prisiones).
Factores relacionados con el TARV.	Efectos adversos, tamaño de las unidades, número de dosis diarias. Intrusividad en la vida del paciente. Falta de adaptación a las necesidades y actividades diarias del paciente.	Acceso al TARV. Simplificar el régimen terapéutico. Individualizar tratamiento. Considerar Comorbilidades, interacciones medicamentosas. Informar con anticipación sobre los efectos adversos del TARV y su manejo.
Factores relacionados con el paciente.	No aceptación. Rechazo del diagnóstico. Rechazo del tratamiento (creencias y actitudes). Olvidos y barreras. Insuficiente comprensión de la enfermedad y su tratamiento. Insuficiente entendimiento de la relación riesgo/beneficio. Motivos de dosificación y cumplimiento. Comorbilidad psiquiátrica. Uso y/o abuso de drogas ilícitas	Mejorar la relación médico-paciente. Fomentar la percepción de indicadores de la necesidad de TARV e informar sobre riesgos y beneficios. Asociar las tomas con actividades cotidianas. Técnicas especiales y ayudas para el cumplimiento. Información oral y escrita. Verificar comprensión. Referir para intervención psicológica en áreas disfuncionales o intervención psiquiátrica si se detecta patología psiquiátrica.

PROFILAXIS POST- EXPOSICIÓN (PPE)

Se ha considerado en esta guía incluir este tema, en vista de que se están actualizando los esquemas de PPE. Sin embargo para una revisión más amplia se recomienda revisar el documento sobre **Normas de bioseguridad y manejo de accidentes ocupacionales/Abuso sexual agudo, PNSIDA/ITS, Venezuela 2007**.

PROFILAXIS POST- EXPOSICIÓN OCUPACIONAL (PPE ocup)

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

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

Tipos de exposición.

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

DEFINICIÓN DE RIESGO

Exposición parenteral:

- Exposición parenteral profunda por punción o instrumento cortante contaminado con sangre u otros fluidos corporales contaminados con sangre, aguja proveniente de arteria o vena, sangre visible en el instrumento, fuente conocida con VIH, enfermedad avanzada de la fuente: RIESGO ELEVADO, REQUIERE PROFILAXIS.
- Otros factores: CVP de la fuente elevada, no haber utilizado guantes durante la exposición, accidente con aguja perforada: AUMENTO DEL RIESGO, REQUIERE PROFILAXIS.

- Líquidos corporales de riesgo elevado: sangre, secreción vaginal, u otros líquidos corporales contaminados con sangre: **REQUIERE PROFILAXIS.**
- Líquidos corporales de riesgo posible: líquido cefalorraquídeo, sinovial, amniótico, peritoneal, pleural, articular. **REQUIERE PROFILAXIS.**
- Líquidos corporales sin riesgo: saliva, sudor, orina, heces, lágrimas. **NO REQUIERE PROFILAXIS SI NO HAY SANGRE VISIBLE.**

Exposición cutánea:

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

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA TRANSMISIÓN DEL VIH OCUPACIONAL

El riesgo de transmisión ocupacional de VIH se ha relacionado con el tipo y severidad de la exposición; ningún estudio ha mostrado que un solo factor, con la posible excepción de la lesión percutánea como ruta de exposición, pueda aumentar el riesgo de infección.

Se ha propuesto la asociación de varios factores con la posibilidad de infección ocupacional entre los TS. **Estos factores pueden dividirse en:**

- **Factores relacionados con el contacto:** Ruta de exposición, profundidad de la herida, tipo y cantidad del fluido biológico con que tuvo contacto, tiempo de exposición, concentración del virus en el fluido biológico y presencia de linfocitos T CD4 en el sitio de la exposición, el riesgo de exposición incrementa cuando la fuente está en estadio C, probablemente debido a la presencia de sincicios en las cepas de VIH.
- **Factores relacionados con el paciente (fuente):** sobre todo el 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 inmunitario y uso de profilaxis postexposición.

La evaluación del riesgo de infección se llevará a cabo tomando en cuenta: El tipo de producto biológico al que se tuvo exposición, la vía de contacto y la intensidad de la exposición, en cantidad y tiempo.

Es IMPORTANTE que el TS cumpla las precauciones universales o normas de bioseguridad ante todo paciente independientemente de su estatus serológico y RECUERDE que:

- Debe lavarse siempre las manos, antes y después de tener contacto con cualquier paciente.
- Usar guantes siempre que exista la posibilidad de contacto con líquidos de alto riesgo.
- Usar bata, delantales o ropa impermeable cuando exista la posibilidad de contaminar la ropa con líquidos de alto riesgo.
- Usar máscara o lentes siempre que exista la posibilidad de salpicaduras.
- Desechar las agujas y otros instrumentos cortantes en recipientes rígidos, no perforables.
- **NUNCA recolocar el capuchón de la aguja.**
- 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 punzo cortantes, 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.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL TS

- Lavado inmediato del sitio expuesto con agua y jabón o solución estéril.
- Asistir inmediatamente al servicio encargado de atender los accidentes laborales en su centro de trabajo, para evaluación por el Infectólogo o especialista encargado, quien tomará la conducta pertinente en relación a la necesidad de PPE.
- Reportar el accidente al Programa Nacional SIDA/ITS (ficha de reporte conocida avalada por el MPPS) y recibir profilaxis cuando esté indicada, idealmente durante las siguientes 2 horas a la exposición y máximo durante las primeras 72 horas.
- Realizar seguimiento del ELISA para VIH en el momento del accidente, a las 6 semanas y a los 3 y 6 meses.

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

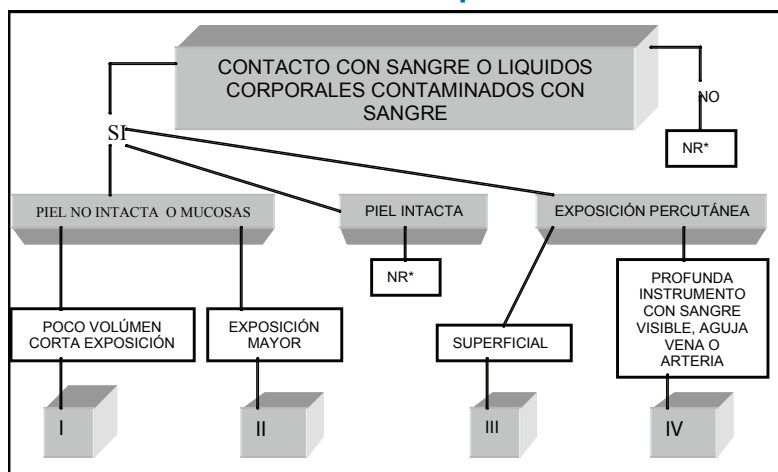
INICIO DE LA PPE

Se recomienda realizar una evaluación de la intensidad del riesgo del accidente ocupacional, a continuación se presenta un algoritmo **(ver Gráfico 1)** para identificar en cada caso la severidad de la exposición.

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

En caso de recomendarse el uso de PPE, en la mayoría de casos se requerirá un esquema de solo dos fármacos, generalmente **ITRN**, esquema que se ha denominado “básico”. La adición de un tercer fármaco, como un **IP**, esquema “ampliado o extendido” debe plantearse sólo en los casos en que el riesgo de transmisión del VIH sea mayor al habitual **(ver Tabla 25)**.

Gráfico 1. Severidad de la exposición/PPE



*NR= no requiere profilaxis

SEVERIDAD I : Profilaxis con régimen básico.

SEVERIDAD II: Profilaxis con régimen ampliado.

SEVERIDAD III: Profilaxis con régimen básico o ampliado.

SEVERIDAD IV: Profilaxis con régimen ampliado.

Tabla 25. Esquemas de ARVs o Regímenes para PPE

Régimen o esquema	DROGAS ARVs	DOSIS
BASICO PREFERIDO	2 ITRN AZT + 3TC	300 mgr BID + 150 mg BID
ALTERNATIVAS	3TC + ABC	150 mgr BID + 300 mg BID
	3TC+ DDI	150 mgr BID + 400 mg OD
AMPLIADO(EXTENDIDO)	2 ITRN + IP/r	
PREFERIDO	AZT+3TC+SQV/r	300 mgr BID + 150 mg BID+ 1000 mg/100 mg BID
ALTERNATIVAS DE IP**(orden alfabético)	IP (ATV/r o LPV/r)	
ALTERNATIVA ITRNN	EFV*	*No se indicará cuando se sospeche embarazo.

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

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

PROFILAXIS POST EXPOSICIÓN DURANTE EL EMBARAZO

El embarazo no debe excluir el uso de PPE, el cual debe ofrecerse junto con una información completa acerca de la toxicidad a ARV. No existen reportes sobre el tiempo de profilaxis, pero se cree que debe durar cuatro semanas. **Una consideración al respecto del esquema de tratamiento con relación al uso de IP es la recomendación del uso de SQV/r o LPV/r durante la gestación. De igual forma debe evitarse el uso de IDV, EFV y la combinación de D4T+DDI.** La opción de PPE propuesta consta de dos ITRN (zidovudina y lamivudina) en combinación con un IP (generalmente SQV/r o con la combinación fija de LPV/RTV, de acuerdo a lo ya sugerido en el capítulo de embarazadas). Solo en caso de sospecha de resistencia a ITRN, según la historia del TARV de la fuente, se recomienda el uso de TDF en el esquema de profilaxis.

PROFILAXIS POST EXPOSICIÓN NO OCUPACIONAL (PPE_n)

DEFINICIÓN

Se refiere a la exposición a sangre y/o fluidos contaminados con el VIH en circunstancias no relacionadas al trabajo laboral en salud, ni relacionado a la exposición perinatal. En este grupo, se incluyen a las personas que incrementan su exposición al VIH a través de conductas sexuales riesgosas.

La exposición no ocupacional comprende: Exposición mucosa: **relación sexual riesgosa** (ejemplo rotura del preservativo durante el acto sexual con una pareja con VIH (parejas serodiscordantes o de fuente desconocida), el **abuso sexual agudo** (violación); y **otras exposiciones no ocupacionales** como: la relacionada con el uso de drogas psicoactivas por VIV, exposiciones accidentales no derivadas de una actividad laboral o exposición sexual no protegida de tipo ocasional.

El conocimiento de estas situaciones por los profesionales de la salud, es de vital importancia para la toma de decisiones en la conducta a seguir en la postexposición y evitar de esta manera la transmisión del VIH y de otras ITS, el embarazo no deseado y las secuelas psicológicas asociadas. Los usuarios con exposición no ocupacional deben ser referidos al servicio encargado de la atención de los accidentes asociados a sangre y fluidos corporales, los mismos deben ser evaluados por personal experto en el nivel III donde existan Programas de TARV.

No es recomendable dar PPE_n en forma repetitiva a personas que tienen alto grado de riesgo sexual con diferentes parejas de estatus VIH desconocido, ni tampoco si la contaminación fue sobre la piel ó las mucosas ó exclusivamente con sexo oral. Este tratamiento se ofrecerá para las parejas de pacientes serodiscordantes que tienen accidentes ó para familias de pacientes que sufren pinchazos con agujas contaminadas.

De manera que no estaría indicada la PPE_n en los casos de: Exposición sexual regular no protegida. Riesgo de exposición insignificante, ejm: contacto de piel, mucosas o solo sexo oral. Tiempo de reporte mayor de 72 hrs. Parejas serodiscordantes no usadoras regulares del preservativo. Usadores de drogas endovenosas que comparten frecuentemente su equipo de inyección.

TIEMPO DE INICIO DE LA PPE_n

Estudios de patogenicidad indican que hay posibilidades de disminuir o impedir la infección por VIH mediante la inhibición de la replicación viral, posterior a una exposición. Una vez que el VIH atraviesa la barrera mucosa, puede tomar hasta 48 a 72 horas para que el VIH pueda ser detectado dentro de los ganglios linfáticos y alrededor de 1 a 5 días antes de que el VIH pueda ser detectado en sangre. En este sentido, se propone que el inicio de la PPE_n es inefectiva si se inicia después de 72 horas posterior a la exposición.

Identificación del riesgo de la exposición

El riesgo de un individuo de adquirir VIH, posterior a una exposición, dependerá del riesgo de que la fuente de exposición sea desconocida o del riesgo de exposición propiamente. Cofactores de riesgo se consideran: ITS, ectopias cervicales, CVP alta y sangrado. Todas las probabilidades de riesgo se atribuyen a exposición sexual no protegida. Se asumen riesgos similares para ocasiones en las que se haya roto el condón, incluyendo el caso de parejas serodiscordantes, que se define como aquellas parejas en las que uno de los miembros tenga serología VIH negativa.

La probabilidad de transmisión de VIH dependerá de las características de la exposición, la infectividad de la fuente y la susceptibilidad del huésped.

Los siguientes factores pudiesen aumentar el riesgo de transmisión de VIH:

Una CVP alta en la fuente, la presencia de laceraciones de la mucosa (úlceras en la boca o genitales, posterior a un abuso sexual agudo) pueden aumentar el riesgo de transmisión del VIH. La menstruación u otro tipo de sangrado puede también facilitarlo.

RECOMENDACIONES GENERALES A CUMPLIR EN CASO DE PPEn

- La persona debe ser evaluada por un equipo multidisciplinario (Infectólogo, Psicólogo, Ginecólogo, etc).
- Indicar PPEn previa consejería, por 4 semanas si el tiempo post-agresión es menor de 72 hrs.
- Vigilar las reacciones adversas asociadas a los ARVs.
- Indicar profilaxis para otras ITS como: Sífilis, Gonorrea, *Gardnerella vaginales* y *Chlamydia*.
- Indicar inmunización contra la Hepatitis B.
- Evaluar el área ginecológica, indicar anticoncepción de emergencia, si el tiempo post-agresión es menos de 72 hrs y la mujer se encuentra en edad fértil.
- Evaluación por psicólogo o psiquiatra para psicoterapia y rehabilitación.
- Solicitar exámenes basales: ELISA para VIH, Serología para Hepatitis B, C, VDRL y en el seguimiento: a las 6 semanas, 3 y 6 meses.
- Solicitar prueba de embarazo si han pasado más de 72 hrs y la paciente está en edad fértil e investigar ITS (signos de infección evidente).

Aunque NO EXISTEN evidencias que indiquen que usar 3 drogas ARVs es más efectivo que un regimen de PPEn con 2 medicamentos ARVs. La recomendación para 3 drogas ARVs está basada en el hecho de que se puede conseguir una supresión máxima de la replicación viral y así se le otorga a la persona expuesta una mayor posibilidad de evitar la transmisión del VIH, sobre todo si la fuente está infectada con VIH/SIDA.

De manera tal que en el país, se considerará para la PPEn, **iniciar TARV con un esquema de triple drogas ARVs siendo preferente el uso de esquemas basados en ITRNN efavirenz (si no está embarazada) o Saquinavir/r o Lopinavir/ritonavir con dos ITRN tipo zidovudina y lamivudina.** La PPEn debe prolongarse por 4 semanas, a menos que después de la iniciación de este se demuestre que la fuente es VIH negativo (**ver Tabla 26**).

Tabla 26. Esquemas recomendados para la PPEn

REGIMEN	DROGAS ARVS	DOSIS
AMPLIADO(EXTENDIDO)	2 ITRN + IP/r	
PREFERIDO IP	AZT+3TC ó 3TC+ABC ó 3TC+ DDI) + SQV/r o LPV/r	300 mgr BID + 150 mg BID ó 150 mg+ 300 mg BID ó150 mg BID+400 mg OD + dosis IP/r
ALTERNATIVAS	IP (ATV/r o FPV/r)	
PREFERIDO ITRNN	EFV*	*No se indicará cuando se sospeche embarazo.

Fuente: Tomado con algunas modificaciones del “Documento sobre Exposición no Ocupacional al VIH, Programa Nacional de SIDA/ITS”. 2007. Autores (orden alfabético): Carvajal A, Hernández M, Matos D y col.

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

Los pacientes deben recibir información acerca de cómo tomar los medicamentos y de cómo conseguir atención médica en caso de presentar efectos adversos. Es necesario indicar anticoncepción vía oral y medicación para ITS, en el mismo momento de la asesoría post exposición no laboral.

El seguimiento regular es necesario para los individuos que reciben PPE sexual, para monitorear la tolerabilidad y posible toxicidad de los medicamentos. El seguimiento estrecho en la primera semana contribuye a mejorar la adherencia al régimen terapéutico y a vigilar probables efectos adversos.

Se recomienda que todos los individuos que reciben PPE sexual, se realicen nuevas pruebas serológicas de VIH cada 3 meses hasta completar un año. Debe hacerse despistaje de otras ITS. A menos que el paciente desarrolle síntomas y signos consistentes con Infección aguda por VIH, el test PCR/RNA de rutina para VIH no debe ser realizado. El test de embarazo debe estar disponible en todos los centros de atención, al momento de la primera asesoría médica. Se sugiere que la anticoncepción sea iniciada de ser necesaria, una hora después de haber indicado el TARV. Debe aprovecharse la oportunidad para educar al individuo en las formas mas apropiadas para reducir conductas de riesgo.

Consideraciones especiales

- **Mujer Embarazada:** El esquema recomendado es SQV/r ó LPV/r mas AZT y 3TC. Las mujeres que reciben anticoncepción hormonal deben ser notificadas de las posibles interacciones.
- Antibioticoterapia indicada en pacientes adultos que hayan sufrido Abuso sexual agudo, de acuerdo al agente patógeno (**ver Tabla 27**).

Tabla 27. Prevención de VIH y otras ITS en personas que presenta un Abuso sexual agudo

PREVENCIÓN DE VIH Y OTRAS ITS	TIPO DE INTERVENCIÓN	PREVENCIÓN ESPECÍFICA
VIH	Profilaxis Antirretroviral (PPEn)	Ver tabla 26
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Treponema pallidum</i>	Antibioticoterapia	Ceftriaxone (500 mgs IM) * *Dosis recomendada de 125 mg, no la disponemos
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Antibioticoterapia	Azitromicina (1 gr) o Doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 7 días** (excepto en embarazadas)
<i>Gardnerella vaginales</i> <i>Tricomonas</i>	Antibioticoterapia	Metronidazol 2grs VO dosis única
Hepatitis B Tétanos	Inmunización	Vacuna anti hepatitis B Toxoide tetánico

Fuente: Tomado con algunas modificaciones del “Documento sobre Exposición no Ocupacional al VIH, Programa Nacional de SIDA/ITS”. 2007. Autores (orden alfabético): Carvajal A, Hernández M, Matos D. y col.

RECOMENDACIONES PARA LA INMUNIZACIÓN EN LOS PACIENTES CON VIH/SIDA

NIÑOS:

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

La inmunidad humoral y celular disminuye con la progresión de la infección por VIH, al igual que la capacidad para producir anticuerpos después de cualquier enfermedad o inmunización, por lo tanto se debe ofrecer la vacunación lo más temprano posible en el curso de la infección por VIH, deben ser vacunas inactivadas como difteria, tétanos y pertusis (DtaP o DPT), polio inactivada (IPV), *Haemophilus influenzae* tipo b y Hepatitis B. Para pacientes con avanzada

inmunosupresión es preferible diferir la vacunación hasta que se comience el TARV para maximizar la inmunogenicidad de la vacuna. **Las vacunas a virus o bacterias vivas (polio oral, vacuna tifoidea oral (TY21a)) NO deben ser ofrecidas de manera rutinaria.**

Hepatitis B:

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

Difteria, Tétanos y pertussis (DtaP o DTP):

- Todo niño debe recibir esta vacuna según el esquema habitual, a los 2, 4 y 6 meses, con un refuerzo entre los 15-18 meses y entre los 4-6 años de edad. **Refuerzo:** vacuna doble (toxoides tetánico y diftérico) o toxoide tetánico cada 10 años.

Haemophilus influenzae tipo b:

- Se mantiene el esquema habitual, a los 2, 4 y 6 meses.
Refuerzo: entre los 15-18 meses.

Poliovirus Inactivado (IPV):

- Se mantiene el esquema habitual, a los 2, 4 y 6 meses, con **refuerzo** entre los 15-18 meses y 4 a 6 años. **Esta vacuna la debe recibir** el niño infectado con VIH, el niño expuesto hijo de madre VIH positiva con estatus indeterminado y los contactos de personas con VIH intradomiciliarios, ya que el virus vacunal puede ser excretado por las heces de quienes la reciben.

Sarampión, Rubéola y parotiditis (MMR):

- Debe ser administrada a los 12 meses de edad, a menos que esté severamente inmunocomprometido (menos de 15% de linfocitos T CD4). La segunda dosis debe ser ofrecida 4 semanas posterior a la primera dosis, para poder inducir seroconversión lo antes posible.

Si hay una epidemia de sarampión y la exposición es probable, la vacunación debe iniciarse entre los 6-9 meses de edad.

Virus de Influenza:

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

Vacuna Neumocócica:

- Considerando el elevado riesgo de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en esta población, es de suma importancia la vacunación contra dicha bacteria. Se debe iniciar con la vacuna de polisacaridos conjugados 7 valente (VPC7) a los 2, 4 y 6 meses con refuerzo entre los 12-15 meses y después de los 2 años aplicar la vacuna de polisacaridos 23 valente (VPP23) y revacunación a los 3-5 años. En niños entre 2-5 años que no han recibido ninguna dosis, aplicar 2 dosis de VPC7 y una dosis de VPP23 con intervalo de 2 meses entre las dosis (**Ver tabla 28**).

Tabla 28. Esquema de vacunación contra Neumococo para pacientes de alto riesgo

Edad	Dosis previas	Recomendaciones
Menos 24 meses		3 d VPC7 (6-8 s) 1d VPC7 a los 12-15 meses
24 a 59 meses	4 d VPC7	1 d VPC23 6-8 s de VPC7 1 d VPP23 3-5 años d 1º VPP23
24 a 59 meses	1 a 3 d VPC7	1 d VPC7, 1 d VPP23 6-8 s de VPC7, 1 d VPP23 3-5 a de 1º VPP23
24 a 59 meses	1 d VPC7	2 d VPC7(intervalo 6-8 semanas). Comienzo 6-8 s después de VPP23, 1 d VPP23 3-5 años de 1º VPP23
24 a 59 meses	Ninguna	2 d VPC7(intervalo 6-8 semanas). 1 d VPP23 3-5 años de 1º VPP23
Más de 5 años	Ninguna	1 d VPP23, repetirla a 3-5 años de 1º VPP23

Varicela:

- Aceptada sólo para niños asintomáticos y sin inmunosupresión severa (contaje de linfocitos T CD4 mayor de 15%). Deben aplicarse 2 dosis con diferencia de 3 meses entre ambas dosis, a partir de los 12 meses de edad.

Hepatitis A:

- Aplicarla en niños mayores de 1 año (día 0 y 6 meses).

BCG:

- Aplicar a todos los niños al nacer si son asintomáticos y con contaje de linfocitos T CD4 mayor de 25%. Según recomendaciones de la OMS, en pacientes con infección por VIH que vivan en regiones de alta endemicidad para TB se puede aplicar la vacuna BCG, cuando existen garantías de suministro de TARV.
- Aplicar 1 única dosis desde RN hasta los 14 años.

Fiebre Amarilla:

- Aceptada sólo para niños asintomáticos y no inmunosuprimidos (contaje linfocitos T CD4 mayor de 25%), a partir de los 12 meses y en zonas epidémicas a partir de los 6 meses.

Las vacunas que deben recibir los **niños seronegativos que viven con un paciente infectado por VIH sintomático**, diferentes al esquema habitual son IPV, MMR, Influenza y varicela.

INMUNIZACIÓN PASIVA EN NIÑOS INFECTADOS POR VIH

- **Sarampión:** Niños infectados por VIH sintomáticos expuestos al sarampión, deben recibir profilaxis con inmunoglobulina intramuscular (0.5 ml/kg, máximo 15 ml), sin importar si ha recibido o no la vacuna antisarampión. En niños asintomáticos, deben recibir inmunoglobulina (0.25 ml/kg). Los niños que han recibido Inmunoglobulina endovenosa (IGIV) dentro de las tres semanas de exposición, no requieren inmunización pasiva adicional.
- **Tétanos:** En el manejo de heridas clasificadas como propensas a infección por tétanos (tejido desvitalizado, heridas gangrenosas o necróticas, lesiones por congelación, daños por aplastamiento o avulsión y quemaduras), los niños infectados con VIH deben recibir inmunoglobulina antitetánica sin importar su estado vacunal.

- **Varicela:** Los niños infectados por VIH susceptibles, expuestos al virus de varicela o al HZ deben recibir Inmunoglobulina Varicela Zoster (VZIG). Los niños que han recibido IGIV o VZIG dentro de las tres semanas de la exposición, no requieren inmunización pasiva adicional. Actualmente no disponemos en nuestro país de VZIG, por lo que IGIV podría ser una alternativa.

ADULTOS

El VIH puede modificar la eficacia y seguridad de la vacunación así como la susceptibilidad de los pacientes a la enfermedad para la cual la inmunización puede conferir protección. A medida que se produce el deterioro progresivo de la inmunidad tanto celular como humoral, disminuye la capacidad de producir anticuerpos específicos después de una infección o bien como respuesta a cualquier inmunización. Siguiendo este razonamiento, deben intentarse que las vacunaciones se hagan lo antes posible.

Como regla general, aquellos pacientes con contajes de linfocitos T CD4 menores de **200 cél/mm³** muestran una respuesta menor a la vacunación antigripal, hepatitis B y A. Con contajes de linfocitos T CD4 menores de **100 cél/mm³**, generalmente **no** se recomienda la vacunación. En esos pacientes se pospone buscando primero una mejoría inmunológica con el uso de TARV.

Las vacunas con virus y bacterias vivas **DEBEN EVITARSE en pacientes adultos con VIH. Estas incluyen:** báculo de Calmette-Guérin (BCG), vacuna oral de la poliomielitis, vacuna oral de *S typhi* (Ty21a), vacuna del virus *Varicela zoster*, vacuna de la fiebre amarilla y la triple viral.

Debe hacerse hincapié en el interrogatorio acerca de inmunizaciones previas, considerando por parte del médico especialista la realización de determinaciones de anticuerpos específicos o la revacunación, en caso de ser necesario.

Tabla 29. Recomendaciones sobre vacunas en pacientes adultos infectados por el VIH

Vacuna	Indicación	Comentarios
Hepatitis B	Se recomienda en todos los pacientes que no demuestren inmunidad frente al virus (HBsAg y anti-HBc negativas) o en aquellos pacientes que no hubiesen completado un esquema de vacunación previo o nunca hayan sido vacunados.	3 dosis (0, 1 y 6 meses) El riesgo de ser portadores de HBsAg es mayor en la población VIH positivo. Medir respuesta de Acs al mes después de la 3ª dosis, sino hay respuesta repetir una 4 o 5 dosis si es necesario.
Hepatitis A	Pacientes sin IgG anti-VHA con linfocitos T CD4 mayor 200, con Hepatitis crónica C independiente del CD4, pacientes que no hayan recibido vacunación o incompleta.	2 dosis (0, 6-12 meses). Los pacientes con Hepatitis C crónica tienen mayor riesgo de presentar Hepatitis A aguda fulminante. Especialmente recomendada en pacientes que viajan a zonas endémicas, HSH, UDVP y expuestos a brotes comunitarios.
Antineumocócica	Todo paciente con linfocitos T CD4 mayor de 200 células/mm ³ .	Una dosis única VIM. Riesgo de enfermedad neumocócica aumentado 100 veces en pacientes VIH positivo. Considerar revacunación cada 5 años.
Antigripal	Todo paciente VIH positivo.	Una dosis única VIM. Riesgo mayor de gravedad en VIH positivos.
Anti-<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	No recomendada.	A pesar de mayor riesgo de infección por <i>H influenzae</i> , no se recomienda porque la mayoría de las infecciones son por cepas no tipables.
Tétanos-Difteria	Pacientes con VIH positivo.	Refuerzo cada 10 años.
Poliomielitis	Que viajen a países subdesarrollados y no estaban vacunados previamente.	Solo se puede usar la vacuna inactivada (inyectable). También para contactos o familiares.

Fuente: Landrum M, Dolan M. Routine Vaccination in HIV-Infected Adults. Inf Dis Clin Pract 2008; 16:85-93 (modificado) y Guía práctica SIDA/GESIDA, España, 2007-2008.

Las vacunaciones pueden causar un aumento transitorio de la CVP del VIH, por ello se recomienda que la extracción de la sangre para determinación de CVP diste de 4 semanas de la administración de la vacuna.

UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral o endovenosas.

ADULTOS VIAJEROS

Aspectos que hay que considerar antes del viaje:

- Valoración del estado inmunitario actual del paciente. Revisión del último conteo de linfocitos T CD4.
- Tener presente las principales enfermedades infecciosas de riesgo que puedan prevalecer en los países de destino. Desaconsejar los viajes a lugares de especial riesgo o con infraestructura sanitaria pobremente desarrollada.

Tabla 30. Vacunas recomendadas en viajeros

<u>VACUNAS ACTIVADAS</u> (ORGANISMOS VIVOS)	PACIENTE ASINTOMÁTICO	PACIENTE CON SÍNTOMAS O ENFERMEDADES DEFINITIVAS DE SIDA
Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)	NO	NO
Parotiditis-Sarampión-Rubéola (MMR)	SI *	A
Fiebre Tifoidea (TY21a) inactivada	NO	NO
Varicela	SI **	NO
Fiebre Amarilla	SI (Al viajar a zona endémica o a área de alto riesgo)	NO
<u>VACUNAS INACTIVADAS</u>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	A	A
Hepatitis A	SI ***	SI ***
Hepatitis B	SI ***	SI ***
Influenza (Inactiva)	SI	SI
Encefalitis japonesa (solo viajeros a áreas endémicas)	SI	SI
Meningococo (solo viajeros a áreas endémicas)	A	A
Polio	SI	SI
Rabia (solo viajeros a áreas endémicas)	SI	SI
Tétanos y Difteria	SI	SI
Tifoidea, Vi	SI	SI

SI: Recomendado. **NO:** Contraindicado o no se deben usar. **A:** con advertencia o cuidado.

Tabla Modificada: Center for Disease Control and Prevention the Immunocompromised Traveler. In Health Information For International travel 2008 (Yellow Book). Chapter 9: Advising Travelers with Specific Needs.

*La Vacuna triple (MMR): puede ser considerada para todos los pacientes sintomáticos con linfocitos T CD4>200 células/mm³, sin evidencia de inmunidad para sarampión. La inmunoglobulina puede ser administrada para protección por corto tiempo en casos de alto riesgo para sarampión y para quienes la vacuna esta contraindicada.

** La vacuna contra la Varicela puede ser usada en pacientes con linfocitos T CD4>200 células en 2 dosis con intervalos de 3 meses entre las dosis.

*** Recomendada a menos que la serología evidencie infección crónica o aguda. Recomendadas en HSH con conductas de riesgo, hemofílicos, UDVP.

ANEXOS

ANEXO 1. ANTIRRETROVIRALES AJUSTADOS EN INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA

Antirretrovirales ITRN	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/DPAC)	Insuficiencia hepática (IH)
Abacavir	No requiere ajuste de dosis. No administrar AZT/3TC/ABC en pacientes con CI <50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	Dosis habitual. HD: administrar independientemente de la sesión de HD, ya que se elimina mínimamente.	IH leve (Child-Pugh 5 a 6)*: 200 mg c/12h. Utilizar la solución oral de ABC (10 ml c/12h). IH moderada-grave: la seguridad, eficacia y propiedades farmacocinéticas no han sido evaluadas. Evitar en lo posible su uso.
Didanosina	≥ 60 Kg CI ≥60: 200 mg c/12h ó 400 mg c/24h CI 30-59: 100 mg c/12h ó 200 mg C/24H CI 10-29: 150 mg c/24h CI <10: 100 mg c/24h < 60 Kg CI ≥60: 125 mg c/12h ó 250 mg c/24h CI 30-59: 75 mg c/12h ó 150 mg c/24h CI 10-29: 100 mg c/24h CI <10: 75 mg c/24h	HD/DPAC: 100 mg c/24h: los días de la HD, administrar post-HD/DPAC (no requiere suplemento) HD/DPAC: 75 mg c/24h: los días de la HD, administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento)	Riesgo elevado de toxicidad hepática y descompensación. En pacientes cirróticos, no se recomienda el uso de didanosina. En pacientes en tratamiento del VHC didanosina no debe administrarse conjuntamente con ribavirina.
Estavudina	≥ 60 Kg CI ≥50: 40 mg c/12h CI 26-49: 20 mg c/12h CI 10-25: 20 mg c/24h CI <10: 20 mg c/24h <60 kg CI ≥50: 30 mg c/12h CI 26-49: 15 mg c/12h CI 10-25: 15 mg c/24h CI <10: 15 mg c/24h	HD: 20 mg c/24h (Los días de la HD, administrar post-HD) HD: 15 mg c/24h (Los días de la HD, administrar post-HD)	Dosis habitual. Utilizar con precaución por el riesgo de toxicidad mitocondrial y esteatosis hepática.

Antirretrovirales ITRN	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/DPAC)	Insuficiencia hepática (IH)
Lamivudina NOTA: ajustes de dosis para la indicación de infección por VIH.	CI ≥ 50 : 150 mg c/12h ó 300 mg c/24h CI 30-49: 150 mg c/24h (primera dosis 150 mg) CI 15-29: 100 mg c/24h (primera dosis 150 mg) CI 5-14: 50 mg c/24h (primera dosis 150 mg) CI < 5 : 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg)	HD: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg) Los días de la HD, administrar post-HD.	Dosis habitual
Zidovudina	No administrar AZT/3TC o AZT/3TC/ABC en pacientes con CI < 50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente) Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT) CI 10-50: 250-300 mg c/12h. CI < 10 : 250-300 mg c/24h. No administrar AZT/3TC o AZT/3TC/ABC en pacientes con CI < 50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	300 mg c/24h.HD/DPAC: no afecta la eliminación de AZT. Por precaución, se recomienda administrar la dosis diaria post-HD/DPAC.	Se ha observado una reducción de absorción por vía oral del AZT el 32%, 63% y 70%, respectivamente, en pacientes con IH leve, moderada-grave o cirrosis comprobada por biopsia, en comparación con sujetos sin alteración hepática. Algunos autores sugieren reducir la dosis a 200 mg c/12h en pacientes con IH grave. Se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad hematológica.
Tenofovir disoproxil fumarato	CI ≥ 50 : no requiere ajuste de dosis CI 30-49: 300 mg c/48h CI 10-29: 300 mg c/72 a 96h No hay recomendaciones disponibles para pacientes con CI < 10 sin HD	HD: habitualmente 300 mg una vez por semana, después de una de las sesiones (asumiendo 3 sesiones de diálisis semanales de 4h)	Dosis habitual
Efavirenz	No requiere ajuste de dosis.	HD: No parece necesario ajustar la dosis. Sin embargo, dada la elevada variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar niveles plasmáticos. DPAC: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis (datos de un solo paciente).	IH leve a moderada: dosis habitual. dada la elevada variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar niveles plasmáticos. y aparición de efectos adversos, especialmente a nivel de SNC. IH grave: datos escasos. Evitar en lo posible su uso/ monitorizar niveles plasmáticos.

Antirretrovirales ITRNN	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/DPAC)	Insuficiencia hepática (IH)
Nevirapina	No requiere ajuste de dosis.	HD: los días de HD, se recomienda administrar la dosis después de la hemodiálisis o de lo contrario, administrar un suplemento de 200 mg de NVP post-hemodiálisis.	IH leve a moderada (Child-Pugh ≤ 7): dosis habitual. Sin embargo, en pacientes con IH moderada, se recomienda monitorizar estrechamente niveles plasmáticos y aparición de efectos adversos. IH grave: Evitar en lo posible su uso (hepatotoxicidad). Se ha observado un aumento de riesgo de hepatotoxicidad en pacientes naïve con un mayor recuento de linfocitos CD4 (>250 cél/mm ³ en mujeres y >400 cél/mm ³ en hombres).
Atazanavir	No requiere ajuste de dosis	HD/DPAC: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/DPAC. HD: se recomienda utilizarlo potenciado ATV/r 300/100 mg c/24h para compensar el descenso en las concentraciones de ATV (se observó una reducción del 28% en la AUC de ATV, siendo la eliminación a través de la HD de tan sólo el 2%)	IH moderada (Child-Pugh B 7-9): según un estudio en pacientes coinfectados por VIH/VHC con IH leve a moderada, la administración de ATV 400 mg c/24h no potenciado con RTV puede no llegar a alcanzar la C _{min} deseada. IH grave: en un estudio en 9 pacientes con fibrosis >12 kPa (Fibroscan®) que recibieron ATV/r, la C _{min} fue comparable a la obtenida en 26 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis <12 kPa. Otro estudio confirma estos datos. Un estudio en 12 pacientes coinfectados por VIH tratados con ATV/r, el AUC fue solo un 36% superior en los pacientes cirróticos (n=7). Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.
Darunavir	IR leve o moderada: no requiere ajuste de dosis. IR grave o en estado terminal: no hay datos. Sin embargo, debido a su limitada eliminación renal, no es de esperar que el aclaramiento total disminuya en pacientes con IR.	HD/DPAC: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/DPAC.	IH leve o moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: no hay datos; evitar en lo posible su uso.
Fosamprenavir	No requiere ajuste de dosis	HD/DPAC: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/DPAC.	Datos limitados. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con IH leve a moderada. Valorar ajuste de dosis: IH leve: FPV 700 mg c/12h + RTV 100 mg c/24h IH moderada: FPV 450 mg c/12h + RTV 100 mg c/24h. En IH grave: evitar en lo posible su uso. En un estudio los pacientes cirróticos (n=6) presentaron una C _{min} 2 veces mayor y AUC 43% mayor.

Antirretrovirales IP	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/DPAC)	Insuficiencia hepática (IH)
Indinavir	No requiere ajuste de dosis	HD: probablemente no requiera ajuste de dosis si función hepática conservada (datos de un solo paciente). Se elimina mínimamente a través de la HD.	IDV (no potenciado con RTV): IH leve a moderada: 600 mg c/8h. IH grave: no hay datos. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible. IDV potenciado con RTV: algunos pacientes coinfectados por VIH y VHC pueden requerir reducción de dosis, habitualmente IDV/RTV 400/100 mg C/12h o, incluso IDV/RTV 200/100 mg c/12h. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.
Lopinavir/r	No requiere ajuste de dosis	HD: El AUC de LPV/r en 13 pacientes en HD fue equivalente a la de los pacientes con función renal normal. No parecen necesarios ajustes de dosis. DPAC: no hay datos. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de lopinavir y ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de DPAC.	Diferentes estudios indican que la farmacocinética de lopinavir no se modifica de modo importante en presencia de insuficiencia hepática, aunque las concentraciones de ritonavir son algo mayores. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.
Ritonavir	No requiere ajuste de dosis	HD/DPAC: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/DPAC	Ritonavir como potenciador farmacocinético: IH leve a moderada: dosis habitual. IH grave: no hay datos. Evitar en lo posible su uso.
Saquinavir	No requiere ajuste de dosis. Sin embargo, los pacientes con alteración renal grave no han sido estudiados, por lo que se recomienda precaución en este grupo de pacientes.	HD/DPAC: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/DPAC (datos de un paciente indican escasa eliminación a través de HD).	IH leve: dosis habitual. IH moderada (SQV+/-RTV): no hay datos. Utilizar con precaución. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible. IH grave: no hay datos. Evitar su uso.

Antirretrovirales IF e II	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/DPAC)	Insuficiencia hepática (IH)
Enfuvirtide (T-20)	No requiere ajuste de dosis	HD: No requiere ajuste de dosis (datos limitados)	No hay datos. Algunos autores recomiendan utilizar la dosis habitual
Raltegravir	No requiere ajuste de dosis	No hay datos.	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. IH grave: no hay estudios.

ANEXO 2. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE ARVs

MEDICAMENTO	ATAZANAVIR (ATV)	FOSAMPRENAVIR (FPV)	INDINAVIR (IDV)	
ATAZANAVIR		Aumenta C _{min} de A-FPV 283%	No coadministrar. Riesgo aditivo de hiperbilirrubinemia	
FOSAMPRENAVIR	Disminuye C _{min} de ATV 57%. FPV/r 700/100 y ATV 300mg	Aumenta C _{min} de A-APV 283%	No hay datos	
INDINAVIR		No hay datos	Dosis de 400mg Itraconazol disminuir a 600mg c/8hr IDV	
LOPINAVIR/r	Aumenta ATV/r 238% con RTV 100mg	No coadministrar, disminuye niveles de ambos medicamentos	Aumenta niveles de IDV. Ajustar IDV a 600mg BID	
SAQUINAVIR	SQV AUC aumenta 60% con SQV/ATV/RTV100/300/100mg	SQV 1000mg BID + RTV100-200mg BID + F-APV 700mg BID	SQV aumenta 4 a 7 veces. No hay recomendación específica para ajuste de dosis	
EFAVIRENZ	Aumenta ATV 74%. Ajuste: EFV dosis estándar ATV/r 300/100mg OD con alimentos	Aumenta FPV 74%. Ajuste: EFV dosis estándar. FPV/r 1400/300mg OD o 700/100mg BID	Aumenta IDV 31%. Ajuste: IDV/r 800/100mg BID y EFV dosis estándar	
NEVIRAPINA	No hay datos. Descenso niveles de ATV. No está recomendada su coadministración	No hay datos	IDV disminuye 28%. NVP no se afecta, considerar IDV/RTV/NVP dosis estándar	
TENOFOVIR	Dosis: ATV/r 300/100mg OD + TDF 300mg OD	No hay datos	IDV C _{max} aumenta 14%. Usar dosis estándar	

	LOPINAVIR/ RITONAVIR (LPV/r)	SAQUINAVIR (SQV)	DARUNAVIR (DRV)	RALTEGRAVIR (RGV)
	Aumenta concentración de ATV 238% con 100 mg de RTV	SQV aumenta 60% con SQV/ATV/RTV100/300/100mg	La concentración para ATV 300mg cuando se administra con DRV/r 300/100mg es similar a ATV/r 300/100. No hay cambios. Administrar dosis de ATV de 300mg con DRV/r exposición similar a ATV/r 300/100mg	Se incrementan de manera significativa los niveles de Raltegravir. Dosis recomendada de Atazanavir/r: 300/100mg OD y Raltegravir: 400mg BID
	No coadministrar	SQV 1000mg BID + RTV 100-200mg BID + F-APV 700mg BID	No hay datos	No hay datos
	No usar mas de 200mg aumenta concentración de Itraconazol	Monitorear Toxicidad	No hay datos	No hay datos
		Aumenta niveles de SQV. Ajustar SQV a 1000mg BID. LPV/r dosis estándar	DRV disminuye AUC y Cmin 53 y 65% respectivamente. LPV AUC y Cmin aumenta 37% y 72% respectivamente. No debería coadministrarse	No hay datos
	Aumenta niveles de SQV. Ajustar SQV a 1000mg BID. LPV/r dosis estándar		DRV disminuye AUC y Cmin a 26 y 42% respectivamente. Exposición similar de SQV cuando se administra con RTV 1000/100mg BID. No debería coadministrarse	No hay datos
	Aumenta LPV 40%. Ajuste: LPV/r 600/150mg BID + EFV 600mg OD. LPV aumenta ACU y Cmin 35% y 36% respectivamente	Disminuye SQV 62%. Y EFV disminuye 12%. SQV no es recomendado cuando se usa EFV. Dosis recomendada SQV/RTV 1000/100 mg BID	DRV disminuye AUC y Cmin a 13 y 31% respectivamente. EFV aumenta AUC y Cmin 21 y 17%. Se recomienda dosis estándar y monitorizar los niveles	Aumentan niveles de Raltegravir. Dosis recomendada. Efavirenz: 600mg OD y Raltegravir: 400mg OD
	LPV/r 600/150mg BID cuando es usado en combinación con nevirapina en pacientes experimentados	SQV disminuye 25% NVP no se afecta. Dosis: SQV/r 1000/100mg BID	NVP aumenta AUC y Cmin 27% y 47% respectivamente. DRV no se afecta. Se recomienda dosis estándar	No hay datos
	LPV/r 400/100mg disminuye AUC 15%. TDF aumenta AUC 34%. Se recomienda dosis estándar. Monitorizar toxicidad de TDF	No hay datos	TDF aumenta AUC 22% y Cmax 24% y Cmin 37%. Se recomienda dosis estándar. Monitorizar toxicidad de TDF	Dosis recomendada: Tenofovir: 300 mg OD y Raltegravir: 400mg BID

ANEXO 3. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON OTRAS DROGAS

ANTIMICOTICOS	MEDICAMENTO	NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	INDINAVIR (IDV)	
	Ketoconazol	Aumenta NVP 15-30% Disminuye 63%. Recomendación: No coadministrar.	No hay datos.	Aumenta IDV 68%. Recomendación: cambiar IDV a 600mg c/8hr.	
	Fluconazol	Aumenta NVP 100% aumenta el riesgo hepatotoxicidad monitoriar.	No hay cambios significativos.	No hay datos.	
	Itraconazol	No hay datos.	No hay datos.	Dosis de 400mg Itraconazol disminuir a 600mg c/8hr IDV.	
	Voriconazol	Inhibe Metabolismo NVP. Monitorear efectos tóxicos.	Aumenta EFV 44% Voriconazol dism. 44% (No Coadministrar).	No hay datos.	
	Caspofungina	Dism. concentración de Caspofungina. Recomendación: Usar Dosis diaria de 70mg.	Dism. concentración de Caspofungina Recomendación: Usar Dosis diaria de 70mg.		

ANTIMICOBACTERIAS	MEDICAMENTO	NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	INDINAVIR (IDV)	
	Rifampicina	Disminuye NVP 37% Recomendación: usar con cautela Vigiliar efecto Arv.	Disminuye EFV 25-33% Recomendación: No modificar dosis de EFV.	Disminuye IDV 89%. Recomendación: No coadministrar.	
ANTIMICOBACTERIAS	Claritromicina	Aumenta NVP 26% Disminuye claritromicina 30% Recomendación: Dosis estándar.	EFV sin cambios Disminuye claritromicina 39% Recomendación: No coadministrar.	Aumenta claritromicina 53%. Recomendación: Dosis estándar.	

ANTICONCEPTIVOS ORALES	MEDICAMENTO	NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	INDINAVIR (IDV)	
	Estrógenos y Progestágenos	Disminuye Estradiol 20%.	Aumenta Estradiol 37% No hay datos de otros compuestos Recomendación: usar métodos alternativos.	Cuando se use RTV Estradiol Recomendación: usar métodos alternativos.	
	Metadona	Disminuye significativamente la metadona.	Disminuye significativamente la metadona.	No hay cambios pero puede disminuir si se da con dosis bajas de RTV.	

	LOPINAVIR (LPV/r)	SAQUINAVIR (SQV/r)	ATAZANAVIR (ATV/r)	RALTEGRAVIR (RAL)	DARUNAVIR (DRV/r)
	Disminuye LPV 13% Aumenta 3 veces. Recomendación : Ninguna.	Aumenta SQV 3 veces. Recomendación: Dosis estándar.	No exceder 200 mg diario de ketoconazol.	No se ajusta dosis.	DRV aumenta AUC 42% Usar con precaución no exceder de 200mg OD.
	No ajustar dosis.		No ajustar dosis.	No se ajusta dosis.	No hay datos.
	No usar más de 200mg aumenta concentración de Itraconazol.	Monitorear Toxicidad.	No hay datos. Monitorizar toxicidad.	No se ajusta dosis.	No hay datos. Usar con precaución. No exceder de 200 mg OD.
	Dosis Estándar.	Dosis Estándar.	No hay datos. Monitorizar toxicidad. Menos beneficios que riesgos.	No se ajusta dosis.	Voriconazol aumenta AUC 39% con RTV 1200mg BID. No se recomienda su coadministración si los beneficios son menores que los riesgos.
				No se ajusta dosis.	

	LOPINAVIR (LPV/r)	SAQUINAVIR (SQV/r)	ATAZANAVIR (ATV/r)	RALTEGRAVIR (RAL)	DARUNAVIR (DRV/r)
	Disminuye AUC 75% de LPV. Recomendación: No coadministrar.	Disminuye SQV 84% sin RTV. Recomendación: al usar con RTV, rifampicina 600 mg OD o 3 veces por sem.	No coadministrar.	Disminuye concentraciones de Raltegravir. Dosis recomendada de Rifampicina: 600 mg OD y Raltegravir: 400mg OD.	No hay datos, pero disminuye significativamente la concentración de DRV. No se recomienda su coadministración.
	No hay datos.	Aumenta claritromicina 45%. Aumenta SQV 177% Recomendación: Dosis estándar.	Aumenta 94% AUC. Disminuye dosis de Claritromicina al 50%. Recomendación: Considerar otra terapia.	No hay datos.	Claritromicina aumenta el AUC 57%. Para el DRV no hay efectos significativos. Ajustar dosis de claritromicina en falla renal moderada asevera.

	LOPINAVIR (LPV/r)	SAQUINAVIR (SQV/r)	ATAZANAVIR (ATV/r)	RALTEGRAVIR (RAL)	DARUNAVIR (DRV/r)
	Disminuye Estradiol 42%. Recomendación: usar métodos alternativos.	Cuando se usa con RTV Disminuir Estradiol. Recomendación: usar métodos alternativos.	Aumenta AUC 48%. Usar otro método	No hay ajuste de dosis.	Disminuye los niveles de estradiol. Se recomienda usar un método adicional o alternativo.
	Disminuye la AUC de la metadona 53%.	No hay datos pero puede disminuir si se da con dosis bajas de RTV.	Dosis estándar de ATV solo. Aumentar dosis de metadona con ATV/r.	No hay ajuste de dosis.	No hay datos, sin embargo el RTV como inductor del metabolismo de la metadona, incrementa la metadona. Monitorizar Dosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Parámetros para guiar el TARV e Infección aguda por VIH.

1. Gallant, Joel E (2000). The Art Of HIV management series. Drug resistance, Testing, Interpretation, And Prevention Jhona Hopkins University School of Medicine.
2. Clotet, Buenaventura, et al (2005). Guide to management of HIV resistencia, antiretrovirals pharmacokineticos and viral hepatitis in HIV infected subjets. Fundacio de Huita conte SIDA Hospital Universitari "German Arias I Puyol 08916. Badalona, Cadalonia. Spain: Fith edition.
3. Clin Infec Dis (2006);42:1189
4. Department of Health and Human Services (DHHS). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. January, 2008.
5. J. Infect Dis (2004);190:1046.
6. HIV/AIDS Treatment Information Service (ATIS). (2008)Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and dolescents.
7. Lampe FC, Gatell J, Staszewski S et al (2006). Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy a multi-cohorte analysis 1996-2002 Arch Intern Med;166:521-528.
8. Lancet (2002) Jul 13; 360 (9327):119-129.
9. Lan (2008). Guidelenes for the use of antiretrovirales agents en HIV-1 infected adults and adolescents.
10. Mocroft, Vella S, Benfield TL, et al (1998). Chunging patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV 1. EuroSIDA Study Group Lancet; 352:1725-1730.
11. Sterne J, Herman M, Ledergerber B, et al (2005). Longterm effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohorte study study. Lancet; 366: 378-384.
12. New Engl Journal Medicine (2005);352:1873.

Infección crónica, inicio de TARV, SIRI.

13. French MA, Price P, Stone SF (2004). Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS;18:1615-1627.
14. Hirsch H, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M (2004). Immune reconstitution in HIV-infected patients. Clin Infect Dis;38:1159-1166.

Parámetros para guiar el TARV e Infección aguda por VIH.

1. Gallant, Joel E (2000). The Art Of HIV management series. Drug resistance, Testing, Interpretation, And Prevention Jhona Hopkins University School of Medicine.
2. Clotet, Buenaventura, et al (2005). Guide to management of HIV resistencia, antiretrovirals pharmacokineticos and viral hepatitis in HIV infected subjets. Fundacio de Huita conte SIDA Hospital Universitari "German Arias I Puyol 08916. Badalona, Cadalonia. Spain: Fith edition.
3. Clin Infec Dis (2006);42:1189
4. Department of Health and Human Services (DHHS). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. January, 2008.
5. J. Infect Dis (2004);190:1046.
6. HIV/AIDS Treatment Information Service (ATIS). (2008)Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and dolescents.
7. Lampe FC, Gatell J, Staszewski S et al (2006). Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy a multi-cohorte analysis 1996-2002 Arch Intern Med;166:521-528.
8. Lancet (2002) Jul 13; 360 (9327):119-129.
9. Lan (2008). Guidelenes for the use of antiretrovirales agents en HIV-1 infected adults and adolescents.
10. Mocroft, Vella S, Benfield TL, et al (1998). Chunging patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV 1. EuroSIDA Study Group Lancet; 352:1725-1730.
11. Sterne J, Herman M, Ledergerber B, et al (2005). Longterm effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohorte study study. Lancet; 366: 378-384.
12. New Engl Journal Medicine (2005);352:1873.

Infección crónica, inicio de TARV, SIRI.

13. French MA, Price P, Stone SF (2004). Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS;18:1615-1627.
14. Hirsch H, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M (2004). Immune reconstitution in HIV-infected patients. Clin Infect Dis;38:1159-1166.
15. Jaime Robertson, Matthew Meier, Jennifer Wall, Jun Ying, Carl J (2006). Immune Reconstitution Syndrome in HIV: Validating a Case Definition and Identifying Clinical Predictors in Persons Initiating Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis; 42:1639-46.

16. Atul K. Patel, Ketan K. Patel, Shalin D. Shah and Joy Desai (2006). Immune Reconstitution Syndrome Presenting With Cerebral Varicella Zoster Vasculitis in HIV-1-Infected Patient: A Case Report. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)*; 5; 157.
17. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents (2008). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services: 1-128.
18. Frank Martiniuk, Shaline D. Rao, Thomas H. Rea, Michael S. Glickman, Jerome Giovinazzo, William N. Rom, Aloys Cabrera, William R. Levis (2007). Leprosy as Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-positive Persons. *Emerg Infect Dis*;13 (9):1438-1439.
19. James Riddell IV, Daniel R Kaul, Petros C Karakousis, Joel E Gallant, Jennifer Mitty, Powel H Kazanjian (2007). Mycobacterium avium complex immune reconstitution inflammatory syndrome: Long term outcomes. *J Translat Med*, 5:50.
20. Soriano V, Barreiro P (2006). Suboptimal CD4 in HIV-infected patients receiving didanosine plus tenofovir. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57, 806–809.
21. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2008), Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida, España.
22. Miró JM, et al (2004). Advances in the diagnosis and treatment of acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 22(10): 643-59.
23. Kassutto S, et al (2004). Primary HIV. *CID*; 38: 1447-53.
24. Schacker T, et al (1996). Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*; 125:257–64.
25. Quinn TC, et al (2000). Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*; 342:921–9.
26. Lindback S, et al (1994). Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200, AIDS, and death from AIDS. *BMJ*; 309 (69):1535–7.
27. Mellors JW, et al (2000). Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122:573–9. prognostic factors of progression to AIDS. *JID*; 182: 334-7.
28. Fiscus S, et al (2007). Rapid real time detection of acute HIV infection in patients in Africa. *JID*; 195: 416-24.

29. Hecht F, et al (2006). HAART during primary HIV infection. *JID*; 194: 725-33.
30. Hicks CB, et al (2007). Acute HIV infection: The impact of antiretroviral treatment on cellular immune responses. *Clin and Experimental Immunol*; 149: 211-16.
31. Zetola N, et al (2007). Diagnosis and Management of Acute HIV Infection. *Infect Dis Clin N Am*; 21:19–48.
32. Kinloch–de Loes S, et al (1995). A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*; 333:408–13.
33. Younes SA, et al. The duration of exposure to HIV modulates the breadth and the magnitude of HIV-specific memory CD4+ T cells. *J Immunol* 2007; 178:788–97.
34. Evan Wood, Robert S. Hogg, Benita Yip, David Moore, P. Richard Harrigan, Julio S.G. Montaner (2006). Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts >200 cells/ul. *AIDS*;20:1117-1123.
35. Cristina B. Hofer, Mauro Schechter, Lee H. Harrison (2004). Effectiveness of antiretroviral therapy among patients who attend public HIV clinics in Rio de Janeiro, Brazil. *JAIDS*;36:967-971.
36. C. Weilandt (2002), Significance of adherence in HIV therapy: How much do medical doctors know and how do they support their patients. Print Only: The XIV International AIDS Conference: Abstract no. B10461.
37. Mariana Lazo, Stephen J, Gange, Tracey E. et al (2007). Patterns and Predictors of Changes in Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy: Longitudinal Study of Men and Women. *Clinical Infectious Diseases*; 45:1377–85.
38. Valerie E. Stone, Jamie Jordan, Jerry Tolson, Robert Miller, Tom Pilon (2004). Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *JAIDS*;36:808-816.
39. Mukherjee JS, Ivers L, Leandre F, et al (2006). Antiretroviral therapy in resource-poor settings: decreasing barriers to access and promoting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1; 43 Suppl 1:S123-S126.
40. Andrade AS, McGruder HF, Wu AW, et al (2005). A programmable prompting device improves adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected subjects with memory impairment. *Clin Infect Dis*;41: 875?882.

41. Mannheimer SB, Morse E, Matts JP, Andrews L, Child C, Schmetter B, Friedland GH (2006); Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Sustained Benefit from a Long-Term Antiretroviral Adherence Intervention: Results of a Large Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1;43 Suppl 1:S41-7.
42. Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, Marks G, Crepaz N (2006). Efficacy of Interventions in Improving Highly Active Antiretroviral Therapy Adherence and HIV-1 RNA Viral Load: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1;43 Suppl 1:S23-35.
43. MulengaY., et al. Integrated adherence support strategies for ART and anti TB treatment: results from a pilot intervention in Zambia: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract no. CDB349.
44. J. Nwokike, et al (2006). Health systems-level strategic framework for improving adherence to antiretroviral therapy. *AIDS - XVI International AIDS Conference: Abstract no. CDB1245.*
45. Viviane D. Lima, Josie Geller, David R. Bangsberg, Thomas L. Patterson, Mark Daniel, Thomas Kerr, Julio S.G. Montaner, Robert S. Hogg (2007). The effect of adherence on the association between depressive symptoms and mortality among HIV-infected individuals first initiating HAART. *AIDS*;21:1175-1183.
46. Gregory M. Lucas, B. Anna Mullen, Paul J. Weidle, Shannon Hader, Mary E. McCaul, Richard D. Moore (2006). Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among concurrent comparison groups. *Clinical Infectious Diseases*;42:1628–1635.
47. Daniel Glikman, Linda Walsh, Judy Valkenburg, P. Daisy Mangat, John F. Marcinak (2007). Hospital-based directly observed therapy for HIV-infected children and adolescents to assess adherence to antiretroviral medications. *Pediatrics*;119:1142-8.
48. P.Williams, et al (2006). Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection: *AIDS- XVI International AIDS Conference: Abstract no. TUPE0125.*
49. Guía de manejo antirretroviral de las personas que viven con el VIH/ SIDA (2007), 3era edición, México DF, Secretaria de Salud, CONASIDA; CENSIDA.
50. Ministerio de Salud. Guía Clínica para el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, HIV/SIDA (2005). 1era edición, Santiago, Chile, MINSAL.

51. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta al Acceso Universal. Recomendaciones para un enfoque de Salud Pública, 2007. OPS/OMS.
52. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe, versión 3 junio 2008.
53. Hoffmann, Rocktroh, Kamps (2007). HIV Med, 15 th Edición, Paris.
54. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD et al (2004). Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral naïve HIV infected adults. Clin Infect Dis; 39(7):1038-1046.
55. Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, Castillo SA, Zhao H, Gordon DN et al (2005). Abacavir once or twice daily combined with once daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral naïve HIV infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38(4):417-425.
56. Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C et al (2007). Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96 week results of a randomized study. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 44(2):139-147.
57. Berenguer J, González J, Ribera E, Domingo P, Miralles P, Ribas V et al (2007). Didanosine, lamivudine and efavirenz vs zidovudine, lamivudine and efavirenz, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: A randomized non inferiority clinical trial, GESIDA 3903. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007 (Abstract H363).
58. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C et al (2003). Comparison of sequential three drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med; 349:2293-2303.
59. Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr., Estrada V, De Jesus E, Staszewski S et al (2006). The KLEAN study of fosamprenavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir, each in combination with abacavir/lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non inferiority trial. Lancet; 368(9534):476-482.
60. Hicks C, DeJesus E, Wohl D, Liao Q, Pappa K, Lancaster T et al (2007). Once daily fosamprenavir boosted with either 100mg or 200mg of ritonavir and combined with abacavir /lamivudine: 48 week safety and efficacy results from COL100758. 11th European AIDS Conference/EACS. Madrid, Spain, October 24-27, 2007 Abstract P5.7/01.

61. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T et al (2005). Early virological failure intreatment naive HIV infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005; 19 (2):213-215.
62. Moyle G, Sabin C, Cartledge J, Jonhson M, Wilkins E, Churchill D et al (2005). A 48 week, randomized, open label comparative study of tenofovir DF vs abacavir as substitutes for a thymidine analogin persons with lipoatrophy and sustained virological suppression on HAART. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston 2005 Abstract 44LB.

Cambio de TARV.

63. Moore RD, Keruly JC, Gebo KA, et al (2005). An Improvement in Virologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Clinical Practice From 1996 Through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 195-198.
64. Murphy R, DaSilva B, Mc Millan F, et al (2005). Seven Year Follow-up of a Lopinavir/ritonavir (LPV/r)-Based Regimen in Antiretroviral (ARV)-Naïve Subjet. 10th European AIDS Conference; November 17-20. Dublin, Ireland. Abstract Pe 7.913.
65. Gulick RM, Meibohm A, Haulir D, et al (2003). Six-Year Follow-Up of HIV-1 Infected Adults in a Clinical Trial of Antiretroviral Therapy With Indinavir, Zidovudine and Lamivudine. *AIDS*, 17(16):2345-9.
66. Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al (2001). Durability of HIV-1 Viral Suppression Over 3.3 Year with Multi-Drugs Antiretroviral Therapy in Previously Drug-Naïve Individuals. *AIDS*; 15(18): 2379-84.
67. Haubrich RH Little SJ, Currier JS, et al (1999). The Value of Patients Reported Adherence to Antiretroviral Therapy in Predicting Virologic and Immunologic Response. Californian Collaborative Treatment Group. *AIDS*; 13(9): 1099-107.
68. Gulick RM, Ribaudo HO, Shikuma CM, et al (2004).Triple-Nucleoside Regimens Versus Efavirenz-Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med*, 350: 1850-61.
69. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al (2003). A Randomized Trial to Study First-Line Combination Therapy with or Without a Proteasa Inhibitor in HIV-1 Infected Patients. *AIDS*; 17(7): 987-999.
70. Polis MA, Sidorou IA, Yoder C, et al (2001). Correlation Between Reduction in Plasma HIV-1 RNA Concentration 1 Week After Start of Antiretroviral Treatment and longer-Term Efficacy. *Lancet*. 358(92959):1760-5.

71. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A, et al (2000). Duration of Viral Suppression in Patients on Stable Therapy for HIV-1 Infection Is Predicted by Plasma RNA Level After 1 Month of Treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 25(1): 36-43.
72. James WT, Cohen S, Weaing AMJ, et al (2001). Transient Relapses ("Blips") of Plasma HIV-RNA Levels During HAART Are Associated With Drug Resistance. *JAIDS*; 28: 105-113.
73. Havlir DV, Basset R, Levitan D, et al (2001). Prevalence and Predictive Value of Intermittent Viremia With Combination HIV Therapy. *JAMA*; 28: 171-179.
74. Easterbrook Pa, Ives N, Waters A, et al (2002). The Natural History and Clinical Significance of Intermittent Viremia in Patients With Initial Viral Suppression to < 400 cop/ml. *AIDS*, 16: 1521-27.
75. Lau B, Gange SJ, and Moore RD (2007). Risk of Non-AIDS-Related Mortality May Exceed Risk of AIDS-Related Mortality Among Individuals Enrolling Into Care With CD4+ Counts Greater Than 200 Cell/mm3. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 44 (2): 179-87.
76. Moore DM, Hogg RS, Wood E, et al (2005). Discordant Immunologic and Virologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy Are Associated With Increased Mortality and Poor Adherence to Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 40(3): 288-293.
77. Marimoutou C, Chene G, Mercie P, et al (2001). Pronostic Factors of Combined Viral Load and CD4+ Cell Count Response Under Triple Antiretroviral Therapy, Aquitaine Cohort 1996-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 27: 161-167.
78. Losina E, Islam R, Pollock AC, et al (2004). Effectiveness of Antiretroviral Therapy After Proteasa Inhibitor Failure: An Analytic Overview. *Clinical Infectious Diseases*; 38: 1613-22.
79. Mocroft A, Ledergerber B, Viard JP, Staszewski S, Murphy M, Chiesi A et al (2004). Time to virological failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study group. *J Infect Dis*; 190 (11): 1947-1956.
80. Fessel WJ, Follansbee SE, Young TP (2000). Salvage therapy and formulation of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 24 (2): 194-5.
81. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P et al (2004). Predictors of trend in CD4 positive T cell count and mortality among HIV1 infected individuals with virological failure to all three antiretroviral drug classes. *Lancet* 2004; 364(9428):51-62.

82. Phillips AN, Leen C, Wilson A, Anderson J, Dunn D, Schwenk A et al (2007). Risk of extensive virological failure to the three original antiretroviral drug classes over longterm follow up from the start of therapy in patients with HIV infection: an observational cohort study. *Lancet*; 370 (9603):1923-1928.
83. Montaner J, Guimaraes D, Chung J, Gafoor Z, Salgo M, DeMasi R (2005). Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV 1 disease. *HIV Clin Trials*; 6(6):281-290.
84. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al (1999). Clinical Progression and Virological Failure on Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-1 Patients: A Prospective Cohort Study Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*; 353 (9156): 863-8.
85. Cooney E L (2002). Clinical Indicators of Immune Restoration Following Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*; 34: 224-233.
86. Arno A, Ruiz L, Juon M, et al (1999). Efficacy of Low-Dose Subcutaneous Interleukin -2 to Treat Advanced Human Immunodeficiency Virus 1 in Persons With <250/ml CD4 T Cell and Undetectable Plasma Virus Load. *J Infect Dis*;180(1): 56-60.
87. Katlama C, Carcelain G, Duvivier C, et al (2002). Interleukin-2 Accelerates CD4-Cell Reconstitution in HIV-Infected Patients With Severe Immunosuppression Despite Highly Active Antiretroviral Therapy: The ILSTIM Study-ANRS 82. *AIDS*;16(15): 2027-34
88. Berenger J, Ribra Santasusana J, Rubio R, et al (2006). Characteristics and Outcome of AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma in Patients Treated With HAART. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, Abstract 829.
89. Moore RD, Keruly JC, Gebo KA, et al (2005). An Improvement in Virologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Clinical Practice From 1996 Through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 39: 195-198.
90. Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al (2001). Durability of HIV-1 Viral Suppression Over 3.3 Year with Multi-Drugs Antiretroviral Therapy in Previously Drug-Naïve Individuals. *AIDS*; 15(18): 2379-84.
91. Lau B, Gange SJ, and Moore RD (2007). Risk of Non-AIDS-Related Mortality May Exceed Risk of AIDS-Related Mortality Among Individuals Enrolling Into Care With CD4+ Counts Greater Than 200 Cell/mm³. *J Acquir Immune Defic Syndr*;44 (2): 179-87.
92. Moore DM, Hogg RS, Wood E, et al (2005). Discordant Immunologic and Virologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy Are Associated

- With Increased Mortality and Poor Adherence to Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 40(3): 288-293.
93. Marimoutou C, Chene G, Mercie P, et al (2001). Pronostic Factors of Combined Viral Load and CD4+ Cell Count Response Under Triple Antiretroviral Therapy, Aquitaine Cohort 1996-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 27: 161-167.
 94. Losina E, Islam R, Pollock AC, et al (2004). Effectiveness of Antiretroviral Therapy After Proteasa Inhibitor Failure: An Analytic Overview. *Clinical Infectious Diseases*; 38: 1613-22.
 95. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al (1999). Clinical Progression and Virological Failure on Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-1 Patients: A Prospective Cohort Study Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*; 353(9156): 863-8.
 96. Cooney EL (2002). Clinical Indicators of Immune Restoration Following Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*; 34: 224-233.
 97. ACTG 5142 multi-centre open-label randomized 96-week study. The development of lipoatrophy, in therapy-naïve patients receiving either two nucleoside analogues + lopinavir/r, two nucleoside analogues + efavirenz, or lopinavir/r + efavirenz only.
 98. European Aids Clinical Society (EACS) Guidelines. 2007.
 99. Hoffmann - Rockstroh – Kamps (2007), *HIV Medicine*. 15th Edition.
 100. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents. 29-31. January 2008.
 101. C Hoffmann, JK Rockstroh, BS Kamps (2007). *HIV Medicine 2007. Drug – Drug interactions*. 767-769. 15th Edition.
 102. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal. 18-49. Versión 2007.
 103. C. Klein, T ZHU, YL CHIU et al (2005). Effect of efavirenz on lopinavir/ritonavir pharmacokinetics from a new tablet formulation. Abstract 4 3/2. 10th EACS. Dublin.
 104. Negredo E, Bonjoch A, Paredes R, Puig J, Clotet B (2005). Compromised immunologic recovery in treatment experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis*; 41(6):901905.

105. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, Ravasi G, Blanco JL, Larrousse M et al (2004). Pancreatic toxic effects associated with the co administration of didanosine and tenofovir in HIV infected adults. *Lancet*; 364:65-67.
106. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A et al (2005). Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther*; 10(1):171-177.
107. Perez Elias MJ, Moreno S, Gutierrez C, Lopez D, Abaira V, Moreno A et al (2005). High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. *AIDS*; 19(7):695-698.
108. Gulick R, et al. ACTG 5095: zidovudine/lamivudine/abacavir Vs. zidovudine/lamivudine + efavirenz vs. zidovudine/lamivudine/abacavir + efavirenz for initial HIV therapy. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. December 16-19.

Recomendaciones en la embarazada con VIH.

109. Anderson J (2005). A guide to the clinical care of women with HIV. (Libro en internet). USA: Health Resources and Services Administration; (Acceso 16 de Febrero de 2008).
110. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA. Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas que Viven con el VIH/SIDA. Tercera edición. México: 2007.
111. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. (1994). Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*; 331 (18): 1173-80.
112. Ministerio de Salud (2006). Programa Nacional de ITS/SIDA. Guía para el manejo de la Terapia Antirretroviral en Venezuela. Segunda edición. Venezuela: 2006
113. Gilbert M, Leyes M, Salvá F, Ciria L, Servera C, González L, Montoliu E, Ruiz R (2001). Protocolo para la profilaxis de la transmisión vertical del VIH en obstetricia. Sección de Medicina Prenatal. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Son Dureta.
114. Public Health Service Task Force (2008). Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.
115. Luisana Gómez (2005). Conferencia Internacional de Derechos de la Niñez y Adolescencia. Derechos sexuales reproductivos de niños, niñas y adolescentes en Venezuela Universidad Central de Venezuela Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

116. Guidelines for the Use of Antirretroviral Agents in HIV -1- Infected Adults and Adolescents. Panel DHHS. January 29, 2008.
117. Ruth E (2006). Tuomala¹ and Sigal Yawetz². Protease Inhibitor Use During Pregnancy: Is There an Obstetrical Risk?. *The Journal of Infectious Diseases*;193:1191–4.
118. Claire L. Townsend, Mario Cortina-Borja, Catherine S. Peckham and Pat A. Tookey (2007). Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS*, 21:1019–1026.
119. Antonio Payà ,Carolina Rueda, Ramón Carreras (2006). Infección VIH y embarazo.
120. Carvajal A, López Mora J, Garrido E, Aché A, Ferreira A, Morillo M, Silva M, Guerra M.E, Martín A (2006). Antiretroviral prophylaxis in 110 HIV-infected pregnant women in Venezuela: AIDS - XVI International AIDS Conference: Abstract no. CDC0588.
121. Elinor Garrido, Ana Carvajal, Ángela Troncone, Hílder Benítez, Amando Martín (2006). Oportunidades perdidas en la prevención de la transmisión vertical del VIH -Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela.. VII Congreso Venezolano de Infectología “Dr. Belisario Gallegos”. XIV Jornadas Guayanesas de Infectología Cd Bolívar.
122. Nogueira SA; Lambert JS; Albuquerque AL; Rodrigues R; Reis S; Bornia R; Dias M; Barbosa R; Sztanjböck D; Santos AL; Blattner W; Constantine NT (2001). Assessment of a rapid HIV test strategy during labor: a pilot study from Rio de Janeiro, Brazil. *J Hum Virol*. Sep-Oct; 4(5):278-82 .
123. Sherr L; Fox Z; Lipton M; Whyte P; Jones P; Harrison U (2006). Sustaining HIV testing in pregnancy- evaluation of routine offer of HIV testing in three London hospitals over 2 years. *AIDS Care*. 18(3):183-8.
124. John W. Wilson (2003), MD Update on Antiretroviral Drug Resistance Testing: Combining Laboratory Technology With Patient Care *AIDS Read* 13 (1):25-38.
125. Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy Nucleoside/Nucleotide Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (2006). Supplement: Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy NIH. Gov. USA.
126. Carvajal Ana, Morillo Maribel, López Mora José, Garrido Elinor, Aché Alberto y col (2008). Profilaxis antirretroviral en 80 embarazadas infectadas con en el VIH. Hospital Universitario de Caracas (HUC). Universidad Central de Venezuela (UCV). Boletín de la Sociedad Venezolana de Infectología. (En prensa).

127. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al (1999). Shortcourse zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. *Lancet*, 353(9155):773-80.
128. Gray J (2000). PETRA Trial Study Team. The PETRA study: early and late efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. "Breaking the Silence", XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa - 9-14 July.
129. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al (1999). Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET012 randomised trial. *Lancet*, 354(9181):795-802.
130. Villalobos Norens (2002). Características de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana en la región zuliana, *Rev Obstet Ginecol Venez*;62(3):175-187.
131. Food and Drug Administration (2001). FDA/Bristol Myers Squibb issues caution for HIV combination therapy with Zerit and Videx in pregnant women. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services; Jan 5.
132. Paul Brennan-Benson, Mark Pakianathan, Philip Rice et al (2006). Enfuvirtide prevents vertical transmission of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does not cross the placenta. *AIDS*, 20:285–299.
133. Jane Hitti, MD; Lisa M. Frenkel, MD; Alice M. Stek, MD; Sharon A. Nachman, MD; David Baker, MD (2004); Maternal Toxicity With Continuous Nevirapine in Pregnancy: Results From PACTG 1022 . *J Acquir Immune Defic Syndr* 36(3):772-776.
134. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA (2005). Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol*; 25: 555–556

Niños, niñas y adolescentes con VIH.

135. American Academy of Pediatrics (1998). Supplement to Pediatrics. Antiretroviral therapy and medical management of pediatric HIV infection and 1997 USPH/IDSA report on the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 1998; 107: 1005 –1085.
136. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Organización Mundial de la Salud (OMS). La Epidemia de SIDA, Situación en Diciembre de 2007.
137. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children convened by the NPHRC, HRSA, NIH. Appendix to the Guidelines Nov, 2005.

138. Public Health Service Task Force for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United State. Perinatal HIV Guidelines Working Group, Dic, 2004.
139. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children convened by the NPHRC, HRSA, NIH. February 2008.
140. CDC (1994). Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR; 43(No RR-12): 1-10.
141. Mofenson L, Korelitz J, Meyer WA, et al (1997). The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent and long-term mortality risk in HIV-1 infected children. J Infect Dis; 175: 1029-38.
142. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, et al (1997). Combination treatment with zidovudine, didanosine and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med ; 336:1343-9.
143. Red Book (2003). Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. American Academy of Pediatrics. pp 361-382.
144. Centers for Disease Control And Prevention (1999). USPH/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR. 1999;48(RR-10):1-59, 61-66.
145. Gallant JE (2000). HIV Clinical Management. The Seropositive Patient. Volume 1. January 19.
145. Read JS, et al (1998). The immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in children born to human immunodeficiency virus-infected women. Women and Infants Transmission Study Group. Pediatr Infect Dis J 1998 May;17(5):391-7.
146. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Pediatric AIDS (1999). Measles Immunization in HIV-infected children. Pediatrics;103:1057-1060.
147. Felten NW, Leichsenring M. Use of BCG in high prevalence areas for HIV. Trop Med Parasitol, 1995;46(2):69-71.
148. Red Book 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. American Academy of Pediatrics. pp 491-500.
149. Suárez José Antonio, Naranjo Laura, Escalona Lady, Villalobos Héctor. Abordaje diagnóstico, tratamiento antiretroviral e inmunizaciones en el niño infectado con el VIH/SIDA, XIV Jornadas Nacionales de Infectología

y IX Jornadas Nororientales Hotel Golden Rainbow Maremares Resort, Puerto La Cruz, Octubre - Noviembre 2003.

150. Instituto de Medicina Tropical (2005). Primer Consenso Venezolano de Inmunización en Pacientes Inmunosuprimidos.
151. Siciliano Luigina, López María Graciela, López Diana, Valery Francisco, Ramírez Susan, Navas Rafael y col (2006). Fallas en la Implementación de Medidas de Prevención de la transmisión Vertical de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. Arch Venez Puer Ped 2006;69(4): 142-148.
152. Gómez Bertha, Alonso Mónica. Tratamiento antiretroviral de la infección por VIH en niños en Latinoamérica y el Caribe: En la ruta hacia el acceso universal. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. 2008 OPS/OMS.
153. Simonds RJ, Brown TM, Thea DM, Orloff SL, Steketee RW, Lee FK, Palumbo PE, Kalish ML (1998). Sensitivity and specificity of a qualitative RNA detection assay to diagnose HIV infection in young infants. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. AIDS. Aug 20;12(12):1545-9.
154. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J et al (2008). Mother to Child transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS, 22:289-299
155. Scavalli, Claudia Palladino Sili C, Mandelbrot L, Berrebi A. et al (2007). Twin pregnancy as a risk factor for mother-to-child transmission of HIV-1: trends over 20 years. AIDS, 21:993-1002.
156. Barclay, Laurie (2008). Guidelines Revised on use of 7-valent pneumococcal Conjugated Vaccine in Children. MMWR; 57:343-344.

Adherencia, PPE, PPEn, inmunizaciones en adultos y niños VIH.

157. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S (2005). Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR; 54 (No. RR-9).
158. Reglamentación técnica sobre procedimientos de bioseguridad para la prevención del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Hepatitis B/C y Conducta del trabajador de salud ante una exposición con sangre y/o fluidos corporales en Venezuela, Programa Nacional SIDA/ITS, 2007.
159. Reglamentación técnica sobre Adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela, Programa Nacional SIDA/ITS, 2008 (en impresión).
160. Consenso sobre reglamentación técnica de la atención integral en pacientes con VIH/SIDA en Venezuela, Programa Nacional SIDA/ITS, 2007.

161. M. Roland, MD (2005). University of California San Francisco, San Francisco General Hospital Positive Health (AIDS) Program. Joint ILO/WHO Technical Meeting for the Development Guidelines and Policies on Occupational and Non-Occupational Post Exposure Prophylaxis (PEP). Geneva.
162. Otten, R., Efficacy of Postexposure Prophylaxis after Intravaginal Exposure of Pig Tailed Macaques to a Human Derived Retrovirus (Human Immunodeficiency Virus Type 2), *Journal of Virology*, Oct. 2000, p 9773-9775.
163. Martin Fisher, Paul Benn (2006). UK Guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *International Journal of STD & AIDS* 2006; 17: 81-92.
164. Grulich (2003). Epidemiologically targeted post-exposure prophylaxis against HIV: an under-utilized prevention technology. *HIV Medicine*, 4, 193–194.
165. Myron S. Cohen, Angela D. M. Kashuba, and Cynthia Gay (2005). HIV Antiretroviral Postexposure Prophylaxis: A Cautionary Note. *Clinical Infect Dis* 2005; 41:1514–6.
166. Michelle E. Roland,¹ Torsten B. Neilands, Melissa R. Krone, et al (2005). Seroconversion Following Nonoccupational Postexposure Prophylaxis against HIV. *Clinical Infect Dis*; 41:1507–13.
167. Reglamentación técnica sobre la Exposición no Ocupacional al VIH (PPEn). Programa Nacional de SIDA/ITS. 2007.
168. Recommended Adult Immunization Schedule, preparado por el Vaccine and Age Group, Estados Unidos, Octubre 2006 - Septiembre 2007. Sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).
169. Center for Disease Control and Prevention the Immunocompromised Traveler. In *Health Information For International travel 2008 (Yellow Book)*. Chapter 9: Advising Travelers with Specific Needs.
170. Asociación Panamericana de Infectología, Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero y Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Vacunas para los Viajeros en Latinoamérica.
171. Castelli F, Patroni A (2000). The human immunodeficiency virus-infected traveller. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 1403-8.
172. Dupont H, Steffen R (1997). Travel Medicine as a unique medical specialty. En Dupont H and Steffen R *Textbook of Travel Medicine and Health*. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; , 1-2.

173. Recommended Adult Immunization Schedule, preparado por el Vaccine and Age Group -- Estados Unidos, Octubre 2006 - Septiembre 2007. Sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).
174. Asociación Panamericana de Infectología, Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero y Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Vacunas para los Viajeros en Latinoamérica.2007.
175. Vaccine Management: recommendations for storage and handling of selected Biological. CDC. January 2007.
176. Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP (2004). Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity, and resistance in postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis*; 39: 395-40. Epub, Jul 16.
177. CENTERS FOR DISEASE CONTROL (2001). Guidelines for prevention of transmission of HIV and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 1989 ; 38: 3-37.
178. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary HIV type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 961-4.
179. Fisher M, Benn P, Evans B et al (2006). UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *Int J STD AIDS*; 17: 81-92.
180. Gounden YP, Moodley J (2000). Exposure to HIV among healthcare workers in South Africa. *Int J Gynaecol Obstet*; 69: 265-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12156187>
181. Limb S, Kawsar M, Forster GE (2002). HIV post-exposure prophylaxis after sexual assault: the experience of a sexual assault service in London. *Int J STD AIDS*; 13: 602-5.
182. Merchant RC, Mayer KH (2005). Perspectives on new recommendations for nonoccupational HIV postexposure prophylaxis. *JAMA*; 293: 2407-9.
183. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al (2001). Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001 ; 15: F11-F18.
184. Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al (2000). Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (HIV type 2). *J Virol*; 74: 9771-5.
185. Parkin JM, Murphy M, Anderson J, El-Gadi S, Forster G, Pinching AJ (2000). Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Lancet*; 355: 722-3.
186. Puro V (2003). Genotypic resistance tests for the management of postexposure prophylaxis. *Scand J Infect Dis Suppl*; 35 Suppl 106: 93-8.

GLOSARIO DE ALGUNOS TÉRMINOS UTILIZADOS EN ESTA GUÍA

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

ANÁLISIS GENOTÍPICO, GENOTYPIC ASSAY. Procedimiento en el cual se evalúa la resistencia del VIH del paciente a diferentes antirretrovirales mediante la identificación de mutaciones en el material genético del virus que están asociadas a resistencia a determinados medicamentos.

ANTICUERPOS. Son proteínas llamadas inmunoglobulinas, producidas y segregadas por los linfocitos B en respuesta al estímulo de los antígenos, un anticuerpo es específico de un antígeno.

ANTÍGENO. Cualquier sustancia que estimula el sistema inmunitario para que produzca anticuerpos. Los antígenos son a menudo sustancias extrañas, como bacterias o virus, que invaden el organismo.

ANTIVIRAL. Sustancia o proceso que destruye un virus o suprime su replicación (es decir, su reproducción).

CARGA VIRAL. La concentración del VIH en la sangre circulante medida como número de materiales genéticos en plasma

CULTIVO VIRAL. Método de multiplicación de virus en el laboratorio.

CXCR4. Molécula celular que obra como cofactor o correceptor para la penetración del VIH en los linfocitos. Receptor natural de quimiocinas.

CCR5. Molécula celular que obra como cofactor o correceptor para la penetración del VIH en los macrófagos. Receptor natural de quimiocinas.

DERIVADO PROTEÍNICÓ PURIFICADO - PPD. Material utilizado en la prueba cutánea de tuberculina; la prueba más común para detectar la exposición a *Mycobacterium tuberculosis*. En casos de exposición previa, el paciente mostrará una reacción de hipersensibilidad retardada, que se caracteriza por una tumefacción roja dura conocida como induración.

EFFECTOS SECUNDARIOS. La acción o los efectos de un medicamento (o una vacuna) distintos de los deseados. Esta expresión suele referirse a los efectos indeseables o negativos.

EFICACIA. La máxima capacidad de un medicamento o tratamiento para producir un resultado, independientemente de la dosis.

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 1000 copias/mL después de haber obtenido valores de <50 copias/mL al menos dos veces consecutivas.

INFECCIONES OPORTUNISTAS. Enfermedades causadas por varios microorganismos, algunos de los cuales no causan enfermedad en personas con un sistema inmunitario sano. Las personas con infección por el VIH presentan infecciones oportunistas por virus, bacterias, parásitos y hongos afectando a diferentes órganos y sistemas.

INHIBIDOR DE LA FUSIÓN. 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.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA. Clase de agentes antirretrovirales que inhiben la enzima integrasa que es la encargada de unir el material genético del virus con el material genético del linfocito huésped.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA. Medicamentos que inhiben a la enzima proteasa del virus, con lo que evitan su multiplicación. En particular, impiden que la proteasa separe las bandas largas de proteína vírica para formar las proteínas activas del VIH más pequeñas que constituyen el virión, convirtiéndolo en una partícula infectante para otras células.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (ITRAN, NRTI). Estos compuestos suprimen la duplicación de los retrovirus al inactivar la enzima transcriptasa inversa. Los análogos de los nucleósidos causan terminación prematura de la cadena de ADN proviral. Todos estos inhibidores exigen fosforilación en las células anfitrionas para poder ser activados y ejercer su efecto.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS NO NUCLEÓSIDOS, (ITRNN, NNRTI). Grupo de compuestos de diversa estructura que se unen al sitio catalítico de la transcriptasa inversa del VIH-1. Como inhibidores no competitivos de la transcriptasa inversa, su actividad antiviral es aditiva o sinérgica con la mayoría de los demás agentes antirretrovirales.

INMUNIZACIÓN. Forma de protección contra una enfermedad infecciosa por medio de Vacunación, generalmente con una forma debilitada (atenuada) o muerta del microorganismo patógeno.

INMUNOCOMPETENTE. 1. Que puede presentar una respuesta inmunitaria. 2. Que tiene un sistema inmunitario normal.

INMUNODEPRESIÓN. Estado físico en que el sistema inmunitario se deteriora y no realiza sus funciones normales. La inmunodepresión puede ser provocada por medicamentos (por ejemplo, como en la quimioterapia) o ser el resultado de algunos procesos patológicos, como la infección por el VIH.

LINFOPENIA. Reducción relativa o absoluta del número de linfocitos en la sangre circulante.

LIPODISTROFIA. La lipodistrofia refiere a un grupo de signos que parecen estar relacionados con el uso de inhibidores de la proteasa y de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, especialmente Estavudina. Los signos de lipodistrofia comprenden la pérdida de la capa delgada de grasa subcutánea, y acumulación de grasa en el abdomen (subcutánea e intraabdominal).

NADIR. La mínima cantidad de linfocitos CD4+ en cualquier momento de la infección por VIH y sin relación con el tratamiento ARV.

NEUROPATÍA. Alteración patológica de terminales nerviosas cuyos síntomas comprenden desde hormigueo o adormecimiento de los dedos de las manos y los pies hasta parálisis. Se estima que 35% de las personas con enfermedad por el VIH pueden llegar a padecerla.

ÓRGANOS LINFÓIDES. Comprende las amígdalas, las adenoides, los ganglios linfáticos, el bazo, el timo y otros tejidos. Estos órganos constituyen el sistema de filtración del organismo, atrapan a los invasores (por ejemplo, las partículas extrañas, como bacterias y virus) y las presentan a escuadrones de linfocitos que se congregan allá.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA, PCR. Prueba de laboratorio que selecciona un segmento de ADN de una mezcla de cadenas de ADN y rápidamente lo multiplica para crear una muestra de una fracción de ADN grande y fácil de cuantificar. En relación con el VIH, es una técnica de laboratorio sensible que permite detectar y cuantificar el VIH en la sangre o los ganglios linfáticos de una persona.

REFUERZO, BOOSTER. 1.- Dosis aplicada a diferentes intervalos después de la dosis inicial de una vacuna para intensificar la respuesta inmunitaria a esta última. 2.- Uso de bajas dosis de un medicamento ARV (generalmente Ritonavir) para aumentar las concentraciones séricas de otro.

RESISTENCIA. Disminución de la sensibilidad del VIH a los medicamentos antirretrovirales.

RESISTENCIA CRUZADA. Fenómeno en el cual la resistencia a un medicamento ARV se asocia a resistencia a otro.

SARCOMA DE KAPOSÍ. Enfermedad que define el SIDA, que consiste en lesiones cancerosas individuales causadas por neovascularización asociada a la coinfección del VIH y el herpes virus humano tipo 8 (HHV-8). Manifestado por lesiones violáceas cutáneas puede sin embargo afectar también vísceras.

SÍNDROME. Grupo de síntomas y signos presentes en un paciente, que en conjunto, son característicos de una afección específica.

TARV. Siglas que definen a la combinación de medicamentos ARV que son suficientes para controlar la replicación viral (Terapia AntiRetroviral Altamente Activa).

TERATOGENICIDAD. Formación de defectos físicos en la progenie *in utero* (es decir, defecto de nacimiento). La teratogenicidad es un posible efecto secundario de algunos medicamentos, como la talidomida.

TOXICIDAD MITOCONDRIAL. También llamada disfunción mitocondrial. Efecto secundario de ciertos medicamentos contra el VIH, principalmente de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, causante de lesión mitocondrial. Se asocia a alteraciones cardíacas, nerviosas, musculares, renales y hepáticas.

TRANSMISIÓN VERTICAL. Transmisión de un agente patógeno como el VIH de la madre al feto o al bebé durante el embarazo o nacimiento.

TRATAMIENTO DE RESCATE. Esfuerzo por tratar a las personas cuyo régimen antirretroviral ha fracasado por lo menos dos veces y con amplia exposición previa a antirretrovirales. Algunos usan estos términos cuando ha fracasado el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARAA) de cualquier paciente.

TUBERCULOSIS (TB). Infección bacteriana causada por *Mycobacterium tuberculosis*, que afecta pulmones y en pacientes con VIH varios órganos extrapulmonares.

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

VIRUS. Microorganismo compuesto principalmente de ácido nucleico pueden ser ADN o ARN y una cubierta lipido-proteica y que necesita de una célula para su reproducción.

VIRUS SALVAJE, WILD-TYPE VIRUS. Tipo original del VIH, no modificado por resistencia a los antirretrovirales.

Caracas, agosto 2008.

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

Dirección de Programas de Salud, Ministerio del Poder Popular Para la Salud (MPPS), Venezuela.
Centro Simón Bolívar, Torre Sur, Piso 2, Ofic. 212. www.mpps.gov.ve

**GUÍA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE LAS PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIH/SIDA EN VENEZUELA.
TERCERA EDICIÓN. 2008-2009.**

Impreso y Hecho en Venezuela.
Para la reproducción parcial o total de esta Guía será necesario contar con la autorización del PNSIDA/ITS del MPPS.