

Recomendaciones y directrices nacionales de tratamiento antirretroviral en uso en los países de America Latina y el Caribe

**País:** México

**Título:** *GUÍA DE MANEJO ANTIRRETROVIRAL DE LAS PERSONAS CON VIH, CUARTA EDICIÓN*

**Institución:** Secretaría de Salud. Consejo Nacional Para la Prevención y Control del Sida. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/Sida

**Año:** 2006

La Organización Panamericana de la Salud ha reunido las guías, recomendaciones y directrices nacionales de tratamiento antirretroviral en uso en los países de America Latina y el Caribe.

Esta información puede ser consultada en la pagina web  
[www.paho.org/vih/guias\\_adultos](http://www.paho.org/vih/guias_adultos)

# **Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH**

**CUARTA EDICIÓN**

México 2009

México 2009

Secretaría de Salud

Consejo Nacional para la  
Prevención y Control del Sida  
CONASIDA

Subsecretaría de Prevención  
y Promoción de la Salud

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

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

[www.salud.gob.mx/conasida](http://www.salud.gob.mx/conasida)

**Guía de manejo antirretroviral  
de las personas con VIH**

**CUARTA EDICION  
2009**

**ISBN**

PRIMERA EDICIÓN  
ISBN 970-721-012-5

Impreso y Hecho en México  
Printed and Made in Mexico

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

## **Autores**

### **COORDINADORES DEL COMITÉ DE ATENCIÓN INTEGRAL**

- 1 DR. LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán
- 2 PROF. LUIS ADRIAN QUIROZ MEX-SIDA

### **SECRETARIADO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ATENCIÓN INTEGRAL**

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

### **MÉDICOS DEL GRUPO DE TRATAMIENTO EN ADULTOS**

- 1 DR. JUAN CALVA MERCADO Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán
- 2 DR. JESUS GAYTAN MARTINEZ Centro Médico la Raza/ IMSS
- 3 DR. MARIO JÁUREGUI CHIU Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)
- 4 DR. EDDIE ANTONIO LEÓN JUÁREZ CENSIDA
- 5 DRA. LETICIA PÉREZ SALEME Centro Médico Nacional Siglo XXI / IMSS
- 6 DR. JAVIER ROMO GARCÍA Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)
- 7 DR. JUAN SIERRA MADERO Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán
- 8 DRA. SANDRA TREVIÑO HGZ 1 Gabriel Mancera  
Instituto Mexicano del Seguro Social
- 9 DRA. CARMEN VARELA TREJO CENSIDA
- 10 DRA. YETLANEZI VARGAS INFANTE Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán

### **MÉDICOS DEL GRUPO DE TRATAMIENTO EN NIÑOS**

- 11 DRA. NORIS PAVIA RUZ Clínica para niños con VI/ SIDAS Universidad Nacional Autónoma de México. Hospital General de México
- 12 DR. JAVIER ORTIZ IBARRA Instituto Nacional de Perinatología / Secretaría de Salud
- 13 DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ Instituto Nacional de Pediatría / Secretaría de Salud
- 14 DR. GUILLERMO VÁZQUEZ Centro Medico Nacional Siglo XXI / (IMSS)

### **SOCIEDAD CIVIL**

- 15 PSIC. BENJAMIN ARAUJO ALVAREZ FRENPAVIH
- 16 DR. MANUEL FERREGRINO GOYOS REDSIDA

# Índice

<b>Presentación.</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Evaluación inicial de la persona con infección por VIH.</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Tratamiento antirretroviral en adultos.</b> .....	<b>10</b>
2.1 Criterios para inicio del tratamiento.....	10
2.2 Esquemas para personas con infección crónica por el VIH sin tratamiento previo.....	13
2.3 Criterios de cambio de tratamiento por falla virológica. ¡Error! Marcador no definido.....	16
2.4 Esquema de tratamiento ARV después de falla terapéutica al primer esquema .....	19
2.5 Esquemas de tratamiento de rescate por falla terapéutica al segundo o subsecuentes .....	16
2.6 Seguimiento de las personas con tratamiento ARV.....	16
2.7 Uso de pruebas de resistencia en el manejo del paciente con VIH. ....	16
2.8 Complicaciones del tratamiento antirretroviral .....	16
2.9 Apego al tratamiento. ....	16
2.10 Exposición ocupacional al VIH en trabajadores de la salud: prevención y profilaxis post-exposición.....	16
<b>3. Tratamiento antirretroviral en menores de 13 años.</b> .....	<b>16</b>
3.1 Criterios para inicio de tratamiento ARV en menores de 13 años. ....	16
3.2 Esquema de tratamiento inicial en pediatría. ....	16
3.3 Criterios de cambio de tratamiento por falla terapéutica en niños. ....	16
3.4 Esquemas de tratamiento por falla terapéutica en niños. ....	16
<b>4. Tratamiento ARV en mujeres embarazadas y lactantes.</b> .....	<b>16</b>
4.1 Esquemas de tratamiento ARV en embarazadas. ....	51
4.2 Lactancia. ....	54
4.3 Escrutinio diagnóstico de mujeres embarazadas.....	54
<b>5. Abordaje de otras infecciones en personas con VIH.</b> .....	<b>16</b>
5.1 Profilaxis de las IO y vacunación en personas con VIH. ....	16
5.2 Tratamiento en personas con VIH coinfectados con virus de hepatitis B y C .....	16
5.3 Infección por el VIH y tuberculosis (TB) .....	64
5.4 El VIH y las otras infecciones de transmisión sexual .....	16
<b>6. Diagnóstico de la Infección por VIH</b>	
<b>Apéndices.</b> .....	<b>75</b>
1. El costo de la terapia ARV en México.	
2. Glosario de conceptos y abreviaturas.	
7. Bibliografía.	

## Presentación

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

El *Programa de acción: VIH/Sida e ITS*, que se derivó del *Programa Nacional de Salud 2001-2006*, planteó la importancia de proporcionar atención integral a las personas con VIH; con esta finalidad se ampliaron los servicios de detección y de atención especializada en todo el país y se impulsó una política de distribución gratuita de antirretrovirales (ARV) para las personas que lo requirieran, independientemente de su afiliación o no a los sistemas de seguridad social. Aun así, persisten varios retos que deben resolverse en forma progresiva pero segura en los siguientes años. Es importante garantizar la continuidad del otorgamiento de las terapias antirretrovirales a todos aquellos que las requieran, para lo cual se deben prever los recursos necesarios. También es imprescindible mejorar la calidad de los servicios disponibles, en especial el entrenamiento de los médicos tratantes y el seguimiento laboratorial de los pacientes, así como mejorar los procedimientos de compra, distribución, almacenamiento y, finalmente, optimar el apego del paciente al tratamiento.

El pronóstico de las personas con VIH se ha modificado sustancialmente, debido al conocimiento en materia de eficacia, tolerancia y durabilidad de diferentes esquemas ARV, y a la disponibilidad de un número creciente de los mismos con ventajas en potencia, farmacocinética y posología que favorecen la simplificación de los esquemas terapéuticos y consecuentemente el apego a los mismos. No obstante, la prescripción inadecuada de los ARV puede resultar perjudicial no sólo para la persona afectada, sino también para la comunidad en que se desenvuelve, debido a la emergencia y transmisión de cepas resistentes que complican cada vez más el manejo de la enfermedad. No se debe olvidar, además, que para que el tratamiento sea de mayor eficacia es necesario el diagnóstico oportuno, por lo que se debe apoyar también la adecuada vigilancia epidemiológica y la disponibilidad de pruebas a todo el que lo necesite.

Los cada vez mayores conocimientos sobre VIH y sida reflejan un acelerado dinamismo poco común en medicina, por lo que es imperativo mantener actualizado al personal de salud en esta área. En la presente *Guía* la actualización se enfoca al uso de medicamentos ARV en adultos, embarazadas, niños y profilaxis ante el riesgo ocupacional.

La Guía fue elaborada por los grupos de trabajo de tratamiento antirretroviral en niños y adultos del Comité de Atención Integral del Consejo Nacional para la Prevención y el Control del VIH/Sida (CONASIDA), que tienen la representación oficial de las instituciones del Sector Salud.

**Por acuerdo del Consejo General de Salud, la aplicación de esta *Guía* es obligatoria para todas las instituciones del Sector Salud.** Las recomendaciones sobre esquemas

terapéuticos se hicieron con el consenso de los autores que participaron en su elaboración y edición, así como de acuerdo con las opiniones recibidas de parte de otros grupos dedicados a la investigación y manejo de personas con VIH o con sida, tanto en forma directa como electrónica. Su obligatoriedad es relevante en el mejor interés de los pacientes.

## 1. Evaluación inicial de la persona con infección por VIH

Una vez diagnosticado el individuo, como portador de la infección por VIH de acuerdo a la NOM-010-SSA2-1993, se procederá a la evaluación inicial. La cual debe adaptarse a las necesidades específicas de cada individuo<sup>1</sup>. Es prioritario abordar síntomas, signos y definir intervenciones inmediatas en caso necesario; identificando problemas médicos concretos, relacionados o no a la infección por VIH. Durante la primera valoración comienza la integración del expediente médico. Obtener información clínica completa facilita la descripción de la enfermedad por VIH, en términos de transmisión, historia natural, riesgo de enfermedades oportunistas (EO), tratamiento, evolución y complicaciones potenciales. Es un momento idóneo para detectar si la infección por VIH se encuentra en etapa aguda, asesorar al individuo acerca de la enfermedad, identificar problemáticas psico-sociales o prácticas de alto riesgo, estimar la capacidad de apego a los ARV e iniciar maniobras preventivas. Promover un ambiente de interés, respeto y confianza favorece el establecimiento de una relación médico-paciente exitosa<sup>2</sup>. Un resumen de las recomendaciones generales para el abordaje clínico de las personas que viven con VIH/SIDA se presenta en la **Tabla 1**.

### Historia clínica

#### 1.1. Recomendaciones generales para el interrogatorio (AIII):

- *Información específica de la infección por VIH:*
  - ◆ Fecha de la primera serología positiva para el VIH y tipo de prueba realizada. Estimación de la fecha de contagio (identificación de contacto seropositivo, ocurrencia de síntomas sugestivos de infección aguda o serologías anti-VIH previamente negativas). Fecha y resultado de conteos linfocitarios CD4+ realizados, cargas virales (CV) y pruebas de resistencia, diagnóstico y tratamiento de EO<sup>2,3</sup>.
  - ◆ Estadificar la infección por VIH según la clasificación del CDC 1993 y notificar los casos nuevos a la Secretaría de salud, de acuerdo a las recomendaciones de la NOM-010-SSA2-1993<sup>1,4</sup>.
  - ◆ Exposición a tratamiento ARV, esquemas administrados especificando medicamento, posología, tiempo de administración y el motivo del cambio (intolerancia, toxicidad, falla u otro)<sup>2,3,5</sup>.

#### 1. Antecedentes

- ◆ Historia familiar de enfermedad cardiovascular temprana, diabetes, dislipidemia. Sitios de residencia, viajes, tuberculosis latente o activa, varicela, herpes zoster.
- ◆ Enfermedades concomitantes (ej. hemofilia, diabetes, hipertensión, VHB, VHC, insuficiencia renal), hospitalizaciones y salud mental, registre historia de depresión y trastornos afectivos<sup>1,2,3</sup>.
- ◆ Diagnóstico o tratamientos previos de infecciones de transmisión sexual<sup>5,6</sup>.

#### 2. Medicamentos

- ◆ Interrogar sobre costumbres dietéticas, suplementos nutricionales, otros tratamientos administrados cotidiana o esporádicamente, incluyendo profilaxis para infecciones oportunistas, drogas de prescripción controlada (ej. ansiolíticos, metadona) y tratamientos de medicina tradicional/alternativa<sup>2,3,5</sup>.

- ◆ Alergias: A fármacos ARV utilizados previamente (ej. abacavir, nevirapina, efavirenz, fosamprenavir), o bien, no-ARV como sulfas, penicilina, antiinflamatorios, etc<sup>3,5</sup>.
  - ◆ Esquema de inmunizaciones administradas con anterioridad<sup>2,3,5</sup>.
3. *Identificación de vía de transmisión*
- ◆ Sexual, percutánea, transfusional o vertical.
  - ◆ Interrogatorio de potenciales contactos, a los cuales se debe ofrecer una prueba de diagnóstico con el consentimiento del paciente.
4. *Abuso de sustancias.*
- ◆ Tipo de droga, vía y frecuencia de la administración, tiempo de consumo, aplicación en grupo, intercambio de jeringas e interés en rehabilitación<sup>2,3,5,6</sup>.
5. *Identificación de prácticas sexuales*
- ◆ Tipo de coito, vida sexual activa al momento del diagnóstico, número de parejas sexuales, historia de abuso sexual<sup>2,3,6</sup>.
  - ◆ Uso previo y actual de preservativo, relaciones sexuales bajo la influencia de drogas o alcohol, *seroestatus* de parejas sexuales.
6. *Mujeres*
- ◆ Historia menstrual, métodos de control de la natalidad, infertilidad, historia de embarazo, deseos de procrear, diagnóstico, tratamiento y último seguimiento de mastopatías, citologías cervicouterinas y osteoporosis<sup>5</sup>.
7. *Historia social*
- ◆ Violencia familiar, sistemas de apoyo/seguridad social<sup>2,5</sup>.

## **1.2. Recomendaciones generales para la exploración física (AII):**

- Signos vitales, peso (actual, y registre cambios recientes), talla y circunferencia de cintura.
- *Habitus exterior*
  - ◆ Caquexia, cambios en la distribución grasa<sup>3,5</sup>.
- *Piel*
  - ◆ Dermatitis seborreica, foliculitis, infecciones fúngicas, psoriasis, molusco, herpes y sarcoma de Kaposi<sup>2,3,5</sup>.
- *Examen de retina*
  - ◆ Todo individuo con CD4+ < 200 cel/mm<sup>3</sup> (retinitis por CMV y toxoplasma son más frecuentes en pacientes con < 50 cel/mm<sup>3</sup>)<sup>2,3</sup>.
- *Orofaringe*
  - ◆ Leucoplaquia vellosa, candidiasis, ulceraciones aftosas, patología periodontal, sarcoma de Kaposi<sup>2,3,5</sup>.
- *Cardiopulmonar*
  - ◆ Síndromes pleuropulmonares.
- *Nódulos linfáticos y abdomen*
  - ◆ Cervicales, axilares, inguinales, hígado y bazo. Cualquier trastorno localizado con hepato- o esplenomegalia, requiere evaluación adicional para descartar comorbilidades (ej. neoplasias, infecciones por micobacterias y hongos)<sup>3,5</sup>.

- *Neurológica*
  - ◆ Disfunción cognitiva, trastornos neurológicos periféricos o de sistema nervioso central, síndrome meníngeo<sup>2,3,5</sup>.
- *Genital*
  - ◆ Según corresponda: incluya examen pélvico/rectal o prostato/rectal, exploración de mama, escroto y testículos. Busque intencionadamente descarga transvaginal, transuretral o transrectal, tumoraciones, úlceras y condilomas<sup>3,5</sup>.

### **1.3. Recomendaciones generales sobre estudios de laboratorio y gabinete<sup>5,7</sup>:**

- Si los documentos confirmatorios no se encuentran disponibles, confirme la infección por VIH con una nueva serología anti-VIH o una carga viral RNA de VIH según sea el caso (**AI**).
- Conteo de linfocitos CD4+ (**AI**).
- Carga viral RNA de VIH (**AI**).
- Citología hemática completa (con estudio diferencial), electrolitos, creatinina, nitrógeno ureico, alanin aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubinas, albúmina, fosfatasa alcalina (**AIII**).
- Glucosa en ayuno, colesterol total, triglicéridos, HDL-C y LDL-C, se sugiere su determinación basal antes de iniciar el tratamiento antirretroviral (**AIII**).
- Cálculo del riesgo cardiovascular basal (**AIII**)<sup>8</sup>.
- Análisis de orina. La determinación de creatinina y albúmina en orina de 24 horas pueden facilitar la identificación de nefropatía asociada a VIH o alguna enfermedad renal temprana, su consideración basal y durante el seguimiento adquieren importancia en pacientes expuestos a medicamentos con neurotoxicidad potencial (**AIII**)<sup>9</sup>.
- VDRL o RPR, IgG anti-*Toxoplasma gondii*, PPD, Ag. sVHB, Ac. anti core VHB y Ac. anti-VHC (**AIII**).
- Radiografía de tórax basal (**BIII**) y baciloscopías en expectoración de acuerdo a indicación.
- Citología cervicouterina (**AIII**).
- Prueba de embarazo en caso pertinente (**AIII**).
- De acuerdo a los resultados habrán de ser consideradas medidas diagnóstico/terapéuticas específicas y la referencia a médicos especialistas.

### **1.4. Recomendaciones generales de consejería (AII):**

- Preparación para un tratamiento farmacológico prolongado, adherencia, efectos adversos<sup>2,3,5</sup>.
- Educación sobre prácticas sexuales, uso correcto y consistente del condón, métodos de control de la natalidad, prevención de transmisión sexual y vertical<sup>2,3,5,6</sup>.
- Control de adicciones y rehabilitación<sup>5,6</sup>.
- Dieta, ejercicio, suplementos nutricionales<sup>2,3,5</sup>.
- Soporte familiar, social, psicológico y/o psiquiátrico (individual o de grupo)<sup>3,5,6</sup>.

- Educación en la salud, VIH/ITS y estrategias de apego<sup>5,6</sup>.
- Seguimiento del individuo con infección por VIH (véase el capítulo 2.6).
- Inmunización y profilaxis de infecciones oportunistas (véase el capítulo 5.1).

## 2. Tratamiento antirretroviral en adultos

Existen más de 20 antirretrovirales aprobados para el tratamiento de la infección por VIH, sin embargo, solo unos cuantos se recomiendan actualmente para conformar las combinaciones preferidas de inicio. Estas recomendaciones se basan en las características ideales que debe tener un esquema: potencia o actividad antiviral, seguridad, tolerancia, farmacocinética aceptable, y simplicidad, todo esto demostrado en resultados de ensayos clínicos<sup>7</sup>.

La **Tabla 2** resume los ARV disponibles en México, las dosis recomendadas y grado de seguridad durante el embarazo. En caso de daño renal o hepático, las recomendaciones del ajuste de dosis se resumen en la **Tabla 3**.

### 2.1. RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO ARV

El objetivo general del tratamiento antirretroviral es la supresión máxima y prolongada de la carga viral del VIH, idealmente en niveles inferiores a 50 copias/ml<sup>7</sup>. El control viral restaura y preserva la función inmune de los individuos (reconstitución inmune), disminuye la morbi-mortalidad relacionada o no al SIDA, mejora la calidad de vida y reduce el riesgo de transmisión<sup>7</sup>. Estos beneficios requieren la prescripción oportuna de la terapia, la vigilancia de su efecto supresor viral sostenido y la prevención de complicaciones relacionadas a los fármacos antirretrovirales.

Para ser exitoso, el régimen antirretroviral debe contener 3 drogas activas, con al menos 2 mecanismos de acción diferentes (**AI**). Cuando la supresión viral máxima no se alcanza o se pierde, el tratamiento debe ser modificado lo antes posible (véase capítulo 2.3). La decisión de iniciar ARV en adolescentes y adultos se basa fundamentalmente en criterios clínicos e inmunológicos; es importante enfatizar que la terapia antirretroviral no debería ser aplazada en espera de resultados cuando se encuentran evidencias clínicas de enfermedad avanzada (**AII**)<sup>10</sup>. Al considerar el inicio de esta terapia son importantes la estadificación de los individuos (CDC 1993), la identificación de comorbilidades y evaluación de factores psicosociales; es necesario seleccionar la terapia reflexionando las condiciones individuales en cada caso.

El médico y el resto del personal de salud deben informar y preparar a los sujetos para comprender la infección del VIH, así como las metas y potenciales efectos adversos de los antirretrovirales. Esto facilita el diagnóstico oportuno de complicaciones relacionadas a los medicamentos, optimiza la tolerancia y adherencia al tratamiento a largo plazo<sup>11</sup>. La incorporación del genoma del VIH al material genético del huésped (provirus), y a la presencia de reservorios celulares de vida media larga explican la incapacidad actual de erradicar la infección. En consecuencia, una vez iniciado el tratamiento deberá mantenerse por tiempo indefinido<sup>2,7</sup>.

### 2.1.1. Recomendaciones para decidir el momento óptimo de inicio de tratamiento:

Idealmente, la terapia antirretroviral debe iniciarse antes de que el riesgo de IO o progresión de la enfermedad sean inminentes, y se recomienda su inicio expedito en todos los casos con enfermedad crónica sintomática (**AI**)<sup>7</sup>. Aún es materia de discusión el momento ideal para comenzar el tratamiento en pacientes asintomáticos. El reporte de una menor morbi-mortalidad secundaria a infecciones oportunistas, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática, renal y neoplasias en individuos con conteos de CD4+ menores a 350 cel/mm<sup>3</sup> que han iniciado tratamiento antirretroviral vs. aquellos sin tratamiento sustenta la recomendación de comenzar el tratamiento tan pronto como sea posible en esta población (**AII**)<sup>12, 13, 14</sup>.

El inicio en etapas tempranas (conteo de CD4 mayor a 350 células/mm<sup>3</sup>) también ofrece potenciales beneficios por su carácter inflamatorio crónico de esta infección y su impacto en la función inmune, entre las morbilidades asociadas se incluyen:

- Complicaciones asociadas al SIDA, en especial tuberculosis, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, neuropatía periférica, neoplasias relacionadas al virus de papiloma humano y deterioro cognitivo asociado al VIH7;
- Disminuir la frecuencia de trastornos no asociados a SIDA; como enfermedad cardiovascular, renal, hepática, otras patologías infecciosas y neoplásicas7;
- Conservar la función inmunológica antes de que ésta se deteriore irreversiblemente<sup>2,7</sup>,
- Reducir la transmisión<sup>15</sup>.

Por otra parte, la exposición temprana a antirretrovirales también podría incrementar el riesgo de evolución de cepas resistentes en los casos donde no se consiga una supresión viral completa, asociarse a efectos adversos secundarios a los medicamentos, fatiga en la toma de medicamentos, abandono del tratamiento y transmisión de cepas resistentes. Debido a lo anterior, la prescripción de tratamiento antirretroviral en individuos con CD4+ entre 350 y 500 cel/mm<sup>3</sup> aún es opcional (**BIII**). En estas condiciones se recomienda la vigilancia de los individuos con conteos celulares de CD4 seriados. Este seguimiento debe ser más estrecho en:

- Sujetos con CV mayores a 100,000 cop/mL,
- Cuando se presenta un descenso anual de los CD4 mayor a 50-100 cel/mm<sup>3</sup>/año,
- En individuos mayores de 55 años de edad, o
- En individuos co-infectados con hepatitis C (**AII**).

Actualmente se recomienda el inicio del tratamiento ARV independientemente del conteo celular de CD4+ en las siguientes situaciones:

- Mujeres embarazadas, con el fin de reducir la transmisión materno-infantil (**AI**, según las indicaciones del capítulo 4),
- Individuos coinfectados con hepatitis B crónica activa (**BIII**), que requieren tratamiento simultáneo para controlar ambas patologías sin inducir la generación de resistencias (refiérase al capítulo 5.2), y

- Sujetos con nefropatía asociada a VIH (**AI**) (véase capítulo 2.8)<sup>7</sup>. Las recomendaciones para el inicio de tratamiento antirretroviral de acuerdo a sus manifestaciones clínicas y características inmunológicas se resumen en la **Tabla 4**.

Enseguida, se incluyen los efectos tóxicos (**Tabla 5**), contraindicaciones (**Tabla 6**) e interacciones farmacológicas relevantes (**Tablas 7A-7E**).

### 2.1.2. Consideraciones importantes en el inicio de tratamiento antirretroviral:

- 1) La presencia de manifestaciones clínicas y comorbilidades (neuropatía asociada a VIH, hepatitis B activa); patologías como criptosporidiosis, microsporidiosis, púrpura trombocitopénica asociada a VIH, leucoencefalopatía multifocal progresiva, y demencia asociada a VIH demandan el inicio del tratamiento antirretroviral tan pronto como sea posible (**AIII**)<sup>16</sup>.
- 2) No es recomendable diferir por más de 4 semanas la terapia antirretroviral, aún en individuos con enfermedades oportunistas graves (ej. tuberculosis diseminada, criptococosis meníngea, MAC). En el abordaje inicial de estos casos se debe priorizar el control de las IO, e iniciar la terapia ARV tan pronto como el paciente se haya estabilizado clínicamente y tolere la vía oral. Aún cuando existe un elevado riesgo de interacciones farmacológicas, intolerancia y síndrome de reconstitución, estudios recientes apuntan a una mayor probabilidad de complicaciones y muerte cuando se aplaza el tratamiento ARV (**AI**)<sup>17</sup>.
- 3) Es necesario evaluar condiciones que incrementen los riesgos de efectos adversos de los fármacos a corto y largo plazo (**AII**)<sup>7</sup>.
- 4) Es primordial la valoración de depresión, adicciones, factores laborales, socioeconómicos y culturales de los sujetos, así como la existencia de redes de apoyo; que pudieran influir en su adherencia (**AIII**)<sup>2,3</sup>.
- 5) Debe existir el deseo de la persona con VIH de iniciar y mantener por tiempo indefinido el tratamiento (**AII**)<sup>2</sup>.
- 6) La terapia debe prescribirse una vez que se ha capacitado sobre la importancia de la adherencia, con el consentimiento de la persona en cuestión, asegurando así su compromiso para la ingesta adecuada de los fármacos (refiérase capítulo 2.9) (**AII**).

En pacientes asintomáticos, cuando no existe evidencia de enfermedad avanzada, es preferible no iniciar los antirretrovirales si el acceso a los mismos o la supervisión médica no están garantizados, elementos necesarios para un tratamiento continuo y exitoso. En estos casos se recomienda referir al individuo a otro centro de atención. La inclusión de los casos que no requieren tratamiento antirretroviral a programas de información y capacitación sobre la infección de VIH, el tratamiento y la adherencia favorece su integración al programa de seguimiento en el centro de atención (véase capítulo 2.9).

## **2.2. ESQUEMAS PARA PERSONAS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIH SIN TRATAMIENTO PREVIO**

### **2.2.1. Esquemas recomendados.**

Los esquemas para iniciar tratamiento deben estar conformados por una combinación de 3 o 4 fármacos. Esta combinación contiene una base (eje ó columna vertebral) de dos análogos de nucleós(t)idos y un tercer componente que puede ser un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido o bien, un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir. En la **Tabla 8** se muestran de manera comparativa, las características de estas dos estrategias de tratamiento de acuerdo al tercer componente seleccionado. Posteriormente, en la **Tabla 9** se presentan las combinaciones farmacológicas preferidas y alternativas recomendadas para el inicio de la terapia.

#### 2.2.1.1. Opciones de combinaciones de nucleós(t)idos .

Las combinaciones de dos nucleós(t)idos recomendadas actualmente para inicio de tratamiento tienen un componente fijo que es lamivudina o emtricitabina y otro nucleós(t)idos. La combinación preferida en el grupo de inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa es la combinación fija (coformulación) de tenofovir con emtricitabina, seguido de la coformulación de abacavir con lamivudina. Estas dos opciones son combinaciones fijas que ayudan a mejorar la adherencia al simplificar el tratamiento. Como alternativas de segunda opción están zidovudina/lamivudina en coformulación, y didanosina con emtricitabina o lamivudina, sin embargo la frecuencia de efectos adversos ha sido mayor con estas dos combinaciones cuando se han comparado con las preferidas, y por lo tanto, deben ser consideradas solo en caso de contraindicación a las opciones de primera elección. Otro argumento para no recomendar el uso de análogos timidínicos (ej. estavudina, zidovudina) como primera opción, es la selección y acumulación de mutaciones de resistencia (TAM´ s) que limitan significativamente la secuenciación.

Las principales características de las combinaciones de ITRAN se resumen en la **Tabla 10**. Enseguida se describen algunas características de las coformulaciones recomendadas:

##### 2.2.1.1.1. Abacavir más lamivudina.

Esta combinación se puede administrar en una píldora única cada 24 horas y su toxicidad mitocondrial parece ser reducida. El abacavir se puede asociar a una reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal. En cualquier paciente que se encuentre en tratamiento antirretroviral que incluya abacavir y presente datos de reacción de hipersusceptibilidad, se recomienda la suspensión de todos los fármacos hasta la resolución del cuadro. Esta reacción es más frecuente en individuos que expresan el HLA B5701, un haplotipo de prevalencia baja en nuestro medio (<1%); además existen reportes de farmacovigilancia que muestran que

en la población latinoamericana la reacción de hipersensibilidad es menor del 0.5%<sup>18,19</sup>. Con el objeto de determinar si el abacavir es el agente causal, se recomienda la determinación del haplotipo HLA B5701 ó la prueba de confirmación inmunológica con parche cutáneo. Si estas pruebas son positivas o no son accesibles, el paciente no deberá volver a recibir abacavir. El clínico debe tener siempre presente que son múltiples los fármacos antirretrovirales y no antirretrovirales que pueden provocar reacciones semejantes. Tras el análisis de grandes cohortes, recientemente se ha descrito que el uso reciente de abacavir y, menos probable, de didanosina, pudiera conferir una mayor probabilidad de un evento mórbido cardiovascular (estudio D:A:D: y el SMART)<sup>20,21</sup>, en personas con un riesgo alto de enfermedad coronaria (es decir, con varios de los factores de riesgo tradicionalmente conocidos).

#### 2.2.1.1.2. Tenofovir más emtricitabina.

Ambos compuestos tienen una vida media larga que permite su administración en una píldora única cada 24 horas en forma segura. Al parecer la toxicidad mitocondrial de ambos es mínima y su actividad antiviral se ha comparado favorablemente con las otras combinaciones en ensayos clínicos<sup>22</sup>: superior a zidovudina más lamivudina (estudio Gilead-934<sup>23, 24</sup> a 144 semanas) comparable a abacavir más lamivudina (estudio Heat<sup>25</sup>, a las 96 semanas) y superior a esta combinación en pacientes con carga viral > 100,000 cop/ml (estudio ACTG 5202). El tenofovir se ha asociado a daño tubulointersticial y síndrome de Fanconi. Se recomienda no usarlo en individuos con depuración de creatinina menor de 50 mL/min (verificar ajuste de dosis en **Tabla 3**), comorbilidades que se asocien a neuropatía, ni coadministrarlo con otros agentes nefrotóxicos.

#### 2.2.1.1.3. Zidovudina más lamivudina.

Es la combinación fija con la que se tiene más experiencia. Su administración en una píldora cada 12 horas la hace menos simple que las dos coformulaciones mencionadas anteriormente<sup>7</sup>. Por otro lado, zidovudina se asocia con frecuencia efectos adversos a corto y largo plazo; tales como anemia y lipodistrofia, atribuida esta última a una mayor toxicidad mitocondrial<sup>23,24,26</sup>, por lo que no es de las combinaciones de primera elección.

#### 2.2.1.1.4. Otras combinaciones de nucleós(t)idos .

Se han reportado estudios clínicos con supresión viral duradera en esquemas que incluyen la combinación de didanosina EC (cápsula entérica) con emtricitabina<sup>27</sup>. Ésta requiere la administración de una píldora y una cápsula cada 24 horas. En ensayos *in vitro*, se ha documentado una importante toxicidad mitocondrial asociada a la didanosina, a lo que se atribuyen algunos de sus potenciales efectos adversos, tales como neuropatía periférica, hepatotoxicidad y el riesgo aumentado de pancreatitis<sup>28,29,30</sup>. Hasta ahora no existe suficiente evidencia clínica para sustentar o descartar estas evidencias, por lo que tampoco es de las combinaciones de primera elección.

#### 2.2.1.1.5. Combinaciones no recomendadas.

En esta categoría entran la combinación de d4T y AZT por ser antagonistas<sup>31,32</sup>; ddI y d4T por su gran toxicidad mitocondrial<sup>28,29,30</sup>; 3TC y FTC por ser antagonistas<sup>33</sup>; ddC por la evidencia de baja eficacia y elevada toxicidad<sup>7</sup>. Por otro lado, tenofovir y abacavir poseen vías de resistencia comunes y su administración simultánea podría asociarse a periodos más cortos de control viral<sup>34</sup>. Ninguna combinación de tres nucleós(t)idos se recomienda actualmente en el tratamiento de personas con VIH sin experiencia previa al tratamiento antirretroviral<sup>7,35,36,37</sup>.

#### 2.2.1.2. Opciones para el tercer componente.

En cuanto al tercer componente, la primera opción es efavirenz, y la segunda, alguno de los cuatro inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir (atazanavir, lopinavir, saquinavir y fosamprenavir). El tercer componente del esquema HAART puede incluir un no nucleosido o un inhibidor de proteasa<sup>1</sup>; las principales características del tercer componente para el régimen inicial se incluyen en la **Tabla 11**. Los estudios que comparan en forma directa esquemas que contengan uno u otro son pocos. El ACTG 5241 comparó efavirenz contra lopinavir/ritonavir en individuos sin tratamiento previo y mostró mejor eficacia en el control viral en los individuos tratados con efavirenz, pero también mayor probabilidad de desarrollar mutaciones de resistencia al momento de la falla<sup>38</sup>. Efavirenz es el antirretroviral de primera elección, como tercer componente del esquema de inicio ya que ofrece ventajas sobre los inhibidores de proteasa en términos de mayor tiempo en máxima supresión viral y relativa menor toxicidad. Sin embargo, en ciertas circunstancias, como la documentación (o la sospecha) de resistencia viral primaria a los análogos nucleós(t)idos o a los no nucleósidos, inconveniencia de los potenciales efectos adversos del efavirenz en sistema nervioso central o un alto riesgo de pobre adherencia a la toma de los medicamentos, es preferible prescribir un inhibidor de proteasa reforzado, por su mayor barrera genética. Además, el uso de efavirenz está contraindicado en el embarazo y en la mujer en edad fértil, con actividad sexual y sin contracepción efectiva.

##### 2.2.1.2.1 No nucleósidos.

De los fármacos no nucleósidos, el efavirenz es el de primera elección por tener mayor eficacia, simplicidad de uso y tolerancia<sup>39,40</sup>. Una opción alternativa es nevirapina, sin embargo, para reducir la probabilidad de efectos adversos se recomienda que ésta sea iniciada en dosis escalonadas (200mg cada 24 hr durante dos semanas y posteriormente continuar 200 mg c 12 hr) y que se evite su prescripción a hombres con CD4+ mayores de 400 o en mujeres con CD4+ mayores de 250 cel/mm<sup>3</sup>. Adicionalmente, en el estudio 2NN que comparó ambos no nucleósidos, se obtuvieron porcentajes mayores de individuos con carga viral indetectable a las 96 semanas de seguimiento en el grupo que recibió efavirenz

comparado con los que recibieron nevirapina, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>41</sup>.

#### 2.2.1.2.2 Inhibidores de proteasa.

Los inhibidores de proteasa deben usarse potenciados con ritonavir. Atazanavir<sup>42,43</sup>, lopinavir<sup>42,44,45</sup>, saquinavir<sup>46</sup> y fosamprenavir<sup>47,48</sup> son las opciones disponibles y para mejorar su perfil farmacocinético se recomienda la administración simultánea con ritonavir en todos los casos. Hasta el momento lopinavir/ritonavir la única coformulación de IP en el mercado. Estudios comparativos entre los IP han mostrado eficacia semejante en el control viral, pero un mayor efecto adverso sobre lípidos, especialmente hipertrigliceridemia, cuando se utilizan lopinavir o fosamprenavir reforzados con ritonavir<sup>49,50</sup>.

Los inhibidores de proteasa recomendados para inicio de tratamiento se usan dos veces al día, excepto el atazanavir, cuya administración es una vez al día. Existe experiencia con el uso de lopinavir ritonavir y fosamprenavir con ritonavir una vez al día, pero los resultados aún son insuficientes para respaldar su seguridad y recomendar esta posología como primera elección<sup>48,51,52,53</sup>.

## 2.3 CRITERIOS DE CAMBIO DE TRATAMIENTO POR FALLA VIROLÓGICA

### 2.3.1. Criterios de cambio de tratamiento

Existen distintas indicaciones de cambio de tratamiento, las cuales son:

- Falla virológica
- Sustitución para simplificación del régimen o prevención de toxicidad
- Efectos adversos
- Intensificación

### 2.3.2. Cambio de tratamiento por falla virológica

La falla virológica se define como la falta o pérdida de supresión viral máxima del VIH en respuesta al tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA).

Específicamente, se considera el diagnóstico de falla virológica en los siguientes casos:

1. Cuando, bajo tratamiento con TARAA continuo durante al menos seis meses del inicio del esquema, no se logra carga viral (CV) menor a 400 copias/ml, o menor a 50 copias/ml a los 12 meses de tratamiento (**AI**).
2. Cuando después de haber alcanzado supresión viral completa bajo tratamiento con TARAA, se presentan nuevamente cifras detectables y persistentes de la CV (rebote).

Es decir, CV mayor de 50 copias/ml confirmada en una segunda determinación, idealmente realizada en un lapso menor a 8 semanas, cuando no existan condiciones que expliquen la elevación transitoria (*blip*), como es el caso de infecciones agudas, inmunizaciones, problemas de adherencia, etc. (**AI**).

El lapso entre la elevación de la CV y el descenso de la cifra de CD4 es muy variable y puede ser incluso de meses<sup>54</sup>, lo cual permite la acumulación de mutaciones asociadas a resistencia viral si se continúa con el esquema en falla<sup>55</sup>. Debido a lo anterior, la decisión de cambio de tratamiento debe realizarse primordialmente en base al criterio virológico a fin de optimizar la respuesta a los esquemas subsecuentes al evitar la mayor acumulación de mutaciones.

### **2.3.3. Objetivos del Tratamiento ARV en pacientes con falla virológica:**

En todo momento, el objetivo principal del tratamiento ARV deberá ser lograr una carga viral por debajo de 50 copias/ml.

En pacientes con un primer o segundo esquema, existen mayores posibilidades de lograr dicho objetivo, ya que usualmente hay varias opciones de fármacos activos, en tanto que en los pacientes con mayor experiencia a tratamiento, el lograr la supresión virológica completa dependerá de la accesibilidad a fármacos con diferente perfil de resistencia o con diferente mecanismo de acción. Cuando no existen opciones activas en el nuevo esquema de tratamiento ARV, podría ser menos realista lograr supresión virológica máxima, por lo que el objetivo principal del tratamiento en este caso será evitar el deterioro inmunológico y la progresión clínica.

### **2.3.4. Evaluación del paciente con falla virológica:**

Aunque la causa más importante de falla virológica es la presencia de mutaciones asociadas a resistencia, existen otros factores que pueden contribuir a la elevación de la CV, como son la falta de apego al tratamiento<sup>56</sup>, el no tomar los fármacos a las dosis o en los horarios prescritos o en determinadas condiciones específicas (p. ej, con o sin alimentos), la presencia de interacciones farmacológicas y las alteraciones en la absorción intestinal. Es importante mencionar que a su vez, cualquiera de los factores antes mencionados puede contribuir a generar resistencia viral. Otras situaciones como son la vacunación y en algunos casos las infecciones intercurrentes pueden contribuir a elevar transitoriamente la CV<sup>57</sup>.

Un fenómeno que no debe confundirse con falla virológica es la presencia de *blips* o elevaciones transitorias de CV de 51 a 1000 copias /ml<sup>58</sup>. La fisiopatología de este fenómeno no se ha descrito por completo, pero se conoce que ocurre de forma relativamente común en pacientes con terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) y solo se ha asociado a falla virológica en menos de 10% de los casos.

### **2.3.5. Estrategias para seleccionar un esquema para pacientes con falla virológica.**

Debe realizarse una evaluación individual de cada paciente a fin de determinar si existe alguno de los factores relacionados con falla virológica y corregirse antes de realizar el cambio de tratamiento, lo cual es particularmente importante en el caso de falta de apego terapéutico ya que podría ser recurrente en los siguientes esquemas. Es trascendente confirmar que la falla virológica sea real y no debida a errores de laboratorio o a suspensión transitoria de los fármacos ARV.

Una vez que se ha confirmado la existencia de falla virológica, el cambio idealmente deberá realizarse en base a pruebas de resistencia<sup>59</sup>, ya que un factor determinante en el éxito del tratamiento es el número de fármacos activos presentes en el nuevo esquema<sup>60</sup> y aunque se conocen los patrones habituales de mutaciones que emergen con determinados fármacos, es imposible determinar con certeza el patrón específico de resistencia que desarrollará cada paciente. Sin embargo, si no se cuenta con pruebas de resistencia el conocer el historial de tratamiento ARV del paciente puede ayudar en el diseño, de manera empírica, del nuevo esquema.

Si no se cuenta con pruebas de resistencia, debe asumirse que existe resistencia a todos los fármacos utilizados y a otros que no se hayan utilizado, por resistencia cruzada. En consecuencia deben modificarse todos los elementos del esquema. En pacientes con 3 o más esquemas de tratamiento ARV la selección de tratamiento se complica ya que puede existir un número limitado de fármacos activos.

### **2.3.6. Pacientes con falla múltiple a medicamentos ARV.**

En esta situación debe definirse si se tiene o no accesibilidad a fármacos a los que el virus sea sensible. Si se tiene acceso, deberá conformarse el esquema con base a las pruebas de resistencia viral. De lo contrario, de no contarse con fármacos totalmente activos, deberá valorarse los beneficios de continuar el tratamiento ARV en los siguientes escenarios:

1. Usuarios con historia de falla virológica donde se puede confirmar actividad residual de algunos medicamentos por genotipo, en esta situación es necesario priorizar la actividad ARV sobre la tolerancia y la toxicidad.
2. En casos en los que las opciones de ARV activos disponibles son limitadas se debe ponderar la tolerancia y toxicidad del esquema sobre la potencia teórica de los medicamentos ARV. Estos pacientes pueden beneficiarse de continuar el tratamiento ARV a través de "esquemas de contención" (Vease capítulo 2.5), ya que a pesar de que estos tratamientos se asocian con replicación viral persistente y altos niveles de resistencia existe evidencia que muestra una menor progresión clínica con dicha estrategia comparada con la interrupción del tratamiento ARV<sup>61</sup>.

Si se prevee el acceso a fármacos ARV totalmente activos en un tiempo pertinente acorde a las características clínicas del paciente, es razonable evitar en el esquema de contención el uso de fármacos de la misma familia a la que pertenezcan los medicamentos ARVs activos que se pretendan utilizar a fin de evitar la resistencia cruzada a dichas alternativas.

### **2.3.7. Recomendaciones:**

1. Confirmar la presencia de falla virológica mediante la determinación de una nueva CV, con un intervalo máximo de 8 semanas (**AI**). Si no es posible realizar el ensayo de confirmación, podrá considerarse falla virológica si la CV es mayor a 5,000 copias/ml en una sola determinación para pacientes con tratamiento ARV ininterrumpido durante 6 meses o más (3 y OMS América Latina) (**CIII**).
2. Detectar y en su caso corregir problemas de adherencia, absorción, o interacciones farmacológicas independientemente de si existen o no mutaciones de resistencia (**AII**).
3. Toda vez que se confirma la falla, realizar el cambio lo antes posible para evitar acumulación de resistencias (**AI**).
4. Realizar pruebas de resistencia previas al cambio de esquema (**AII**).
5. Si no se dispone de pruebas de resistencia, modificar todos los elementos del esquema acorde a la historia del paciente (**AII**). En este contexto debe mencionarse que la eficacia del nuevo esquema será mayor si la persona no ha sido expuesta a una clase específica de ARV, así como a fármacos ante los que es poco factible que exista resistencia cruzada.
6. Evitar agregar un solo fármaco activo a un esquema en falla virológica "monoterapia secuencial" (**AII**).
7. En caso de pacientes multitratados seleccionar esquemas con por lo menos dos fármacos activos y dos parcialmente activos (**AII**).

### **2.4 Esquema de tratamiento ARV después de falla terapéutica al primer esquema**

El mejor esquema de tratamiento para cualquier usuario es sin duda el primero, ya que a menos que haya resistencia transmitida a algún fármaco, es relativamente sencillo que el esquema contenga tres fármacos activos, generalmente es menos tóxico, más sencillo, mejor tolerado y ofrece la mayor posibilidad de tener respuesta duradera. Por otro lado, la eficacia de los esquemas de rescate es más reducida entre mayor sea la exposición a las diferentes clases de ARV, debido al acumulo de mutaciones de resistencia entre los diversos grupos de medicamentos.

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

sus diferentes resultados reflejan en muchas ocasiones diversos escenarios de tiempo en falla.

### **Secuenciación de nucleós(t)idos**

Existe un importante grado de resistencia cruzada entre fármacos de esta clase, se recomienda que el esquema nuevo contenga dos ITRAN no utilizados previamente. En personas que fallan a ZDV y 3TC se sugiere como una opción cambiar a ABC con ddI. Es menos recomendable el uso de d4T y ddI, que se asocian a mayor toxicidad.

En el caso de tenofovir cuya actividad puede estar disminuída cuando existe la mutación K65R después del uso de ddI o ddC o la acumulación de mutaciones de resistencia múltiple a nucleósidos (tres o más TAMs), su utilidad en rescate tras falla múltiple debe ser evaluada cuidadosamente con la ayuda de ensayos de resistencia.

En las **Tablas 12 y 13** se muestran algunas recomendaciones para la secuenciación del eje de nucleós(t)idos después de falla al primer esquema considerando la evidencia actual y sus interacciones medicamentosas.

### **Secuenciación de esquemas con ITRNN**

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

Existen reportes aislados de la posible secuenciación de los ITRNN cuando se usó inicialmente Nevirapina; sin embargo, esta recomendación incluye únicamente casos con falla muy temprana que no se detectan en forma frecuente en México, por lo que no se considera una práctica recomendada.

El esquema de rescate de un primer regimen de dos análogos nucleós(t)idos mas un ITRNN (efavirenz o nevirapina) debe consistir en 2 nuevos nucleós(t)idos mas cualquiera de los cuatro IPs reforzados, recomendados en el esquema inicial.

### **Secuenciación de esquemas con IP**

Para la correcta interpretación de estudios de falla a IP es necesario considerar el tiempo de la falla virológica al momento de hacer el cambio.

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

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

El cambio de tratamiento después de falla a un primer esquema de IP con o sin Ritonavir a dosis bajas, varía dependiendo del IP al cual se presenta la falla. Cuando se inició tratamiento con Amprenavir o Fosamprenavir se recomienda cambiar a Lopinavir/Ritonavir; aunque la información al respecto es muy pobre y se sabe que existe resistencia cruzada no hay una segunda opción conocida. En el caso de falla a ATZ/r se recomienda secuenciar con f-APV/r o LPV/r<sup>^</sup>.

Cuando hay falla a IDV o SQV con o sin Ritonavir, se recomienda usar f-APV/r o LPV/r. En caso de personas que comenzaron su tratamiento con Lopinavir/Ritonavir no existe a la fecha información clara que permita decidir qué esquema usar, por lo tanto se recomienda hacer el cambio basado en información de ensayos de resistencia y asesoría de algún experto. En el caso de falla a NFV se recomienda como primera opción el uso de ATZ/r, f-APV/r o LPV/r.

Para la selección del IP en el esquema de rescate deben tomarse en cuenta factores tales como duración del tiempo de falla, existencia de alteraciones metabólicas, necesidad de simplificación, nivel de CD4, costos y acceso. En general se prefiere LPV/r en casos con falla tardía y CD4 menores de 100 células/mm<sup>3</sup>, mientras que ATZ/r se recomienda en casos en donde hay alteraciones metabólicas, cuando se necesita mayor simplificación y la detección de la falla fue oportuna. La información disponible con respecto a f-APV/r es escasa, pero demuestra una eficacia similar a LPV/r en tratamiento de rescate.

La secuenciación de un esquema triple con IP a un esquema con tres nuevos ITRAN o dos nuevos ITRAN y un ITRNN no se recomienda, pues es presumible que en el nuevo régimen el eje de nucleós(t)idos no tenga actividad óptima por la resistencia cruzada extensa que se produce y por tanto el ITRNN (que es de baja barrera genética) quedaría inserto en un régimen poco sólido que facilitaría el desarrollo temprano de falla y resistencia.

### **Secuenciación de un esquema de tres ITRAN**

El esquema de triple ITRAN más comúnmente utilizado y evaluado es ZDV–3TC–ABC, aunque se han utilizado otras como el d4T–3TC–ABC. La eficacia de estas combinaciones en esquemas de inicio ha sido inferior a los esquemas más potentes que contienen IP o ITRNN.

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

Existe poca experiencia en cuanto a resultados a largo plazo referentes a secuenciar un esquema de triple ITRAN una vez que falla. Cuando existe falla a ZDV-3TC-ABC, se usar un esquema con TDF con lamivudina (o emtricitabina) mas f-APV/r o LPV/r.

Cuando el esquema de triple nucleós(t)idos ha fallado por tiempo prolongado (más de seis meses) se recomienda añadir EFV al esquema de nucleós(t)idos e inhibidor de la proteasa, de ser posible usando un ensayo de resistencia previo.

## 2.5 Esquemas de Tratamiento de Rescate por Falla Terapéutica a Múltiples Antirretrovirales

Se entiende como falla terapéutica múltiple a ARVs cuando en un paciente, que tiene historia de haber recibido dos o más combinaciones de ARVs, se documenta falla virológica NO relacionada a problemas de adherencia y hay evidencia de resistencia a por lo menos un ARV de cada una de las clases tradicionales (ITRAN, ITRNN e IP). Así, al requerir un segundo esquema (o mayor) de rescate esta situación se convierte en un reto para la selección de combinaciones terapéuticas eficaces. El uso de múltiples ARVs y la falla a los mismos origina resistencia viral a medicamentos específicos usados en esquemas previos, así como resistencia cruzada a otros de las mismas familias aunque no hayan sido utilizados, especialmente cuando el esquema ha sido continuado a pesar de falla virológica evidente (detección y acción tardías ante una falla).

La perspectiva de los pacientes en tratamiento después de falla múltiple ha cambiado significativamente en los últimos años, dada la existencia actual de medicamentos con blancos nuevos como los inhibidores de fusión, inhibidores de co-receptores CCR5 y de los inhibidores de integrasa así como de medicamentos de clases ya existentes que tienen actividad en contra de virus resistentes a otros miembros de la misma clase (incluidos en la **Tabla 3**).

Dada la complejidad del manejo es recomendable que en falla múltiple a ARVs, el paciente sea evaluado por expertos en centros de referencia. Es necesario la realización de un ensayo de resistencia para elegir el esquema de rescate (tal como genotipo o fenotipo) y en ocasiones, ensayos de tropismo viral. Sin embargo, debe ser tomado en cuenta que, si bien, los estudios como el ensayo genotípico detectan mutaciones relacionadas con reducción en la actividad de algunos ARVs (es decir, identifica la presencia de resistencia), la ausencia de las mismas no necesariamente asegura la susceptibilidad a los fármacos ya que pueden existir resistencias en poblaciones minoritarias que no sean detectadas. Es por éste motivo que los ensayos de resistencia siempre deben ir acompañados de un historial de exposición a antirretrovirales, detallando los esquemas previos, dosis, y tiempo de exposición, así como la razón del cambio de tratamiento, y correlacionarlo con el monitoreo de cargas virales y CD4.

Como ya se mencionó, el objetivo actual de un esquema de rescate es lograr la completa supresión viral por el mayor tiempo posible. Para lograr esto es importante incluir en la combinación seleccionada, el mayor número de medicamentos ARVs activos, tratando de evitar las monoterapias secuenciales que ofrecen solamente soluciones temporales.

### 2.5.1 Conductas no recomendadas:

Dada la variabilidad de los escenarios de falla múltiple, muchas son las conductas que no son recomendadas porque es claro que llevan a una respuesta transitoria, a resistencia cruzada y a ninguna ventaja clínica, tal y como se menciona a continuación:

1.- Doble IP: El uso de doble inhibidor de proteasa reforzado con ritonavir no ha demostrado ventajas significativas y se ha asociado a una acumulación mayor de mutaciones en la proteasa, menor respuesta a opciones futuras y elevada toxicidad.

2.- Mega o GIGA-TARAA: La utilización de esquemas con cinco a nueve ARVs (no incluyendo nuevos ARVs) es una estrategia que apuesta a usar la mayor posibilidad de medicamentos activos. Sin embargo, la eficacia de estos esquemas no ha sido probada y su uso se asocia a mayor toxicidad.

3.- La suspensión de tratamiento con objeto de obtener reversión de resistencia. Esta conducta no tiene un sustento científico y no se recomienda, debido a que la susceptibilidad aparente no es real, generalmente representa la repoblación de cepas no resistentes que se replican mas activamente en ausencia de la presión selectiva del tratamiento ARV. Mediante estudios clínicos recientes (como el SMART) se ha demostrado que la suspensión del tratamiento ARV incrementa el riesgo de deterioro inmunológico, enfermedades asociadas o no a SIDA y muerte. Esta conducta conlleva también un riesgo mayor de complicaciones cardiovasculares.

4.- Monoterapia real. Cuando ninguno de los medicamentos disponibles es activo y solo disponemos de un nuevo medicamento ARV, el uso de este causará una respuesta parcial y transitoria que terminara con el desarrollo de resistencia. Deberá en lo posible evitarse esta conducta a través de esquemas de contención (ver adelante).

### **2.5.2. Elementos necesarios para seleccionar la Terapia de Rescate**

- 1) Disponer de una historia completa de tratamiento incluyendo los factores que hayan influido en el fracaso (como es la falla al apego y factores de riesgo para pobre adherencia, toxicidad, interacciones medicamentosas, coinfecciones, etc.).
- 2) Realizar siempre un ensayo genotípico de resistencia cuando el paciente se encuentre recibiendo el tratamiento en falla y de preferencia interpretado por un médico con entrenamiento específico. No se recomienda la toma de pruebas de resistencia cuando el paciente ha suspendido su tratamiento, ya que esto puede llevar a errores de interpretación. En caso de contar con ensayos previos, se deberán evaluar conjuntamente.
- 3) Usar el mayor número de ARV con actividad demostrada siempre que sea posible, vigilando estrechamente sus efectos indeseables.
- 4) Si el conteo de CD4 es mayor de 200 cel/mL, no hay progresión clínica, y solo existe un ARV activo como opción terapéutica, se recomienda reservar esta opción para asociarlo en un futuro a medicamentos activos (no disponibles o en proceso de aprobación), e incluir al paciente en un esquema de contención (véase subcapítulo 2.5.6).

- 5) Cuando la supresión viral no es completa con las opciones disponibles se recomienda agregar medicamentos como lamivudina o emtricitabina, aunque ya hayan demostrado resistencia, debido a que favorecen una capacidad de replicación viral baja que limita parcialmente la destrucción de CD4s.
- 6) No olvidar reforzar la adherencia, en especial cuando se va a iniciar un esquema de rescate que en muchos casos es la última opción del paciente y específicamente con medicamentos de difícil apego como enfuvirtida, por su administración subcutánea.

### **2.5.3. Medicamentos ARVs novedosos, para pacientes en falla múltiple.**

Los siguientes medicamentos ya se encuentran disponibles para uso clínico y pueden ser componentes de esquemas completos de rescate en pacientes con falla múltiple a ARVs. Dado que la llave para el éxito de los esquemas de rescate es el número de medicamentos activos, se debe de intentar contar con todas las opciones al mismo tiempo.

A) De clases ya conocidas

Inhibidores de proteasa: Darunavir y Tipranavir

Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos: Etravirina

B) De clases nuevas:

Inhibidores de integrasa: Raltegravir

Inhibidores de CCR5: Maraviroc

Inhibidores de Fusión: Enfuvirtida

### **2.5.4. Requisitos para el uso de ARVs de nuevo ingreso en pacientes con falla múltiple**

Para la prescripción de medicamentos ARVs de nuevo ingreso será necesaria su autorización por el Comité de Tratamientos de Rescate en Falla Múltiple (COTREM) en vista de su elevado costo y la dificultad para elegir estas combinaciones sin causar resistencia a medicamentos vitales para los pacientes. Será facultad de este comité el emitir una o más recomendaciones, disponiendo de los siguientes elementos:

- a) Ensayo de resistencia realizado en un periodo máximo de 6 meses con el esquema en que se encuentra en falla
- b) Historia detallada de tratamientos ARVs previos con registro de la causa de falla (de acuerdo a formato establecido)
- c) Falla a tres clases de ARV, dícese INTR, INNTR e IP; y/o
- d) Que no existan al menos 2 opciones terapéuticas activas de las clases mencionadas
- e) Consentimiento informado, en donde se acepta la valoración de su caso clínico por el COTREM (incluido en el formato mencionado en el inciso b).

Es muy importante subrayar que debe evitarse el uso de cualquiera de estos medicamentos ARVs de nuevo ingreso cuando no existe actividad de al menos otro antirretroviral, hecho que será asegurado en lo posible por el Comité de Tratamientos de Rescate.

### **2.5.5. Diseño de un esquema de rescate para pacientes con falla múltiple a ARVs**

En vista de que en la mayor parte de estos esquemas de tratamiento ARV después de falla múltiple NO existe ya ningún análogo nucleos(t)ido inhibidor de la transcriptasa reversa con actividad significativa, usualmente se recomienda el uso de un IP reforzado con ritonavir con actividad en contra de virus resistentes tal como Darunavir y Tipranavir. La introducción de estos nuevos IP permite mejorar las posibilidades de respuesta virológica aun en casos en los que hay acumulación de múltiples mutaciones primarias en la proteasa; sin embargo es necesario documentar a través de un ensayo de resistencia que aún pueda existir actividad de estos medicamentos, ya que se han documentado variantes resistentes en México. Se recomienda usar preferentemente Darunavir, debido a su potencia, mayor barrera genética, menor probabilidad de efectos colaterales e interacciones medicamentosas, y menor dosis de ritonavir (como potencializador) que la Tipravirina, a menos de que exista una contraindicación específica.

En el caso de Etravirina, el nuevo integrante de los inhibidores de transcriptasa reversa no Nucleósidos, su uso es relevante cuando no se han acumulado un número importante de mutaciones por uso previo de Efavirenz y/o Nevirapina. Reportes recientes han documentado que la mutación K103N que se origina frecuentemente por el uso de Efavirenz no limita la actividad de Etravirina e incluso podría originar hipersusceptibilidad, por otra parte en terminos de resistencia cruzada, esta es mas frecuente cuando se usó Nevirapina como primer no nucleósido.

Cuando se construye un esquema de rescate a falla múltiple, se debe tomar en cuenta que algunos ARVs tienen vías de resistencia conocidas y que la eficacia de los demás medicamentos de la misma familia puede ser predicha, ante la no disponibilidad de ensayos específicos.

### **2.5.6. Medicamentos para esquemas de falla múltiple.**

- Enfuvirtida,

Ésta ha demostrado en múltiples ensayos clínicos es mucho mas eficaz si NO se ha usado previamente. Aun cuando su eficacia ha sido demostrada claramente, la limitante causada por su vía de administración subcutánea, las molestias locales que ocasiona y su costo, hace que se recomiende solo en caso de que el esquema de rescate no pueda ser conformado sin el uso de enfuvirtida.

- Raltegravir

Éste es el primer inhibidor de integrasa disponible en el mercado. Hasta el momento se han reportado una excelente actividad antiviral y adecuado perfil de tolerancia. Aunque en teoría

el genotipo no es necesario para prescribir este tratamiento, en la práctica se requiere este ensayo para seleccionar los otros componentes del esquema ARV.

- **Maraviroc**

El único inhibidor de la unión al coreceptor CCR5 aprobado para pacientes multitratados o con pocas opciones terapéuticas. Tiene como ventaja el uso de un blanco celular no viral, pero poseen varias limitaciones, siendo la más relevante el que solo son activos en presencia de virus que usan solo el coreceptor CCR5, llamados R5. Para demostrar esto es necesario contar con un ensayo de tropismo (Trofile) el cual es realizado en un solo laboratorio para todo el mundo, y cuyo resultado toma en promedio 3 semanas en regresar al solicitante con un costo elevado. Maraviroc solo podrá ser utilizado cuando virus R5 estén presentes (lo que ocurre en 55% de los pacientes en falla múltiple); no así si hay dobles mutantes (R5/X4) o virus X4 puros. Es importante mencionar que este ensayo de tropismo tiene baja sensibilidad para detectar poblaciones minoritarias; actualmente está en desarrollo un ensayo con mayor sensibilidad. Otro factor relevante para el uso de Maraviroc es que la dosis recomendada puede variar ampliamente como resultado de sus interacciones con otros medicamentos (**Tabla 7E**).

La regla para seleccionar un esquema de rescate es que la elección de una combinación que tenga al menos 2, de preferencia 3, medicamentos totalmente activos. Al momento actual NO hay combinaciones que sean preferidas, pero al menos debe darse la combinación que mayores posibilidades de apego tenga así como con los menores efectos colaterales.

### **2.5.6. Esquemas de Contención:**

Se denomina esquema de contención al uso de uno o varios nucleós(t)idos en una combinación no completamente supresiva de la replicación viral pero que sí disminuye la capacidad de replicación ("*fitness*") viral, de tal manera que permite prolongar la estabilidad inmunológica o retrasar el deterioro de las cuentas de CD4s. El objetivo es mantener al paciente en las mejores condiciones clínicas posibles mientras se dispone de nuevos medicamentos para conformar un esquema altamente supresor.

Para considerar el uso de un esquema de contención es necesario tener evidencia de resistencia múltiple, sin suficientes opciones ARVs activas disponibles para integrar el esquema de rescate, con base a la historia de tratamientos ARVs y los resultados del genotipo.

Existen situaciones que se recomiendan para la mayoría de los esquemas de contención:

- 1.- Evitar el uso de no Nucleósidos y de IPs, ya que su continuación en presencia de falla virológica promueve la acumulación de un mayor número de mutaciones e incrementa la probabilidad de resistencia cruzada a nuevas opciones terapéuticas. SOLO DEBERÁN UTILIZARSE UNO O VARIOS ITRANes.
- 2.- Evitar el uso de análogos nucleósidos que conserven actividad residual para su futura inclusión en el esquema de rescate (excepto emtricitabina o lamivudina).

- 3.- Los fármacos recomendados para el tratamiento de falla múltiple no son opciones válidas para un esquema de contención.
- 4.- Estos esquemas deben usarse el menor tiempo posible, con objeto de evitar el deterioro inmunológico y clínico.
- 5.- Usarlos de preferencia cuando las cuentas de células CD4+ son mayores de 200 y evitarlos cuando estas sean menores de 100. En el lapso intermedio hacer una evaluación de las características individuales del paciente.
- 6.- Si el paciente tiene menos de 100 CD4/mL se recomienda usar el esquema con mayor actividad posible, con el mayor número de medicamentos tolerables aunque el tratamiento incluya solo uno activo.
- 7.- En centros de atención en donde no existe la posibilidad de optimizar el tratamiento en un lapso de 6 meses, o se presentan dificultades para el seguimiento, se debe considerar la referencia del paciente a un centro especializado.

Opciones recomendadas de tratamientos de contención:

- 1.- Cuando existe evidencia de actividad de algún análogo nucleós(t)ido se recomienda usar monoterapia con lamivudina o emtricitabina.
- 2.- Cuando existe resistencia a todos los análogos nucleós(t)idos se recomienda un esquema con 3 o 4 miembros de este grupo que incluyan Zidovudina, Tenofovir, Lamivudina/Emtricitabina y evaluar el uso concomitante de Abacavir.

TODO paciente en esquema de contención deberá ser enviado para evaluación al COTREM a la brevedad posible con objeto de usar este esquema durante el menor tiempo posible.

## **2.6 Seguimiento de las personas con tratamiento ARV**

Una vez que se ha iniciado TARAA, el protocolo de seguimiento dependerá de las condiciones individuales del paciente y patologías concomitantes. En general, sujetos asintomáticos, en estadios tempranos de la infección por VIH pueden ser evaluados de 3 a 4 semanas después de comenzar el esquema y en intervalos de 3-4 meses para someterse a una evaluación médica rutinaria y monitoreo de estudios paraclínicos (**BIII**). El número de visitas necesarias puede aumentar cuando: a) el conteo celular de CD4+ es inferior a 200 cel/mm<sup>3</sup>, debido a la elevada probabilidad de complicaciones propias de la infección por VIH o enfermedades oportunistas; b) la terapia es introducida y existen factores de riesgo para efectos adversos e interacciones farmacológicas (ej, comorbilidades no asociadas a SIDA, polifarmacia)<sup>62</sup>; c) trastornos psico-sociales relacionados a pobre adherencia<sup>2,3</sup>.

Es importante que el proveedor de salud comprenda los mecanismos patogénicos del VIH y sus comorbilidades (relacionadas o no a SIDA). En casos complejos debe considerarse la referencia del individuo a centros de atención especializados para su abordaje multidisciplinario. Las evaluaciones de seguimiento no solo son útiles para vigilar la evolución de la infección por VIH, complicaciones y respuesta a tratamiento. También son útiles para profundizar acerca del estilo de vida del individuo, brindar asesoría sobre dieta, ejercicio, adicciones, métodos de control de la natalidad (si aplica); incentivar la adherencia; promover la reducción de prácticas de riesgo, y continuar las actividades de prevención primaria y

secundaria (ej. inmunizaciones, búsqueda de tuberculosis, ITS, neoplasias). Existe evidencia de que durante los primeros 6 meses de TARAA la mortalidad de los individuos con infección por VIH es mayor en países en vías de desarrollo, lo cual se ha atribuido entre otras razones al síndrome inflamatorio de reconstitución inmune hacia infecciones oportunistas no diagnosticadas o inadecuadamente tratadas<sup>63</sup>. Esta información no debería retrasar el inicio de la terapia antirretroviral, sino estimular el seguimiento estrecho de los individuos en estadios avanzados cuando inician tratamiento. Cada vez es mayor la preocupación por asegurar la continuidad del TARAA, identificando y reduciendo los factores que se asocian a la pérdida del seguimiento clínico<sup>64</sup>. Los sujetos que persistan en prácticas de alto riesgo deben ser evaluados por el servicio de salud mental.

### **2.6.1. Recomendaciones para las entrevistas de seguimiento posterior al inicio o cambio del TARAA (AIII):**

1. Evalúe y registre sistemáticamente el estado clínico del paciente, capacidad funcional, variación del peso corporal, efectos adversos y tolerancia de los medicamentos; confirme su adherencia al tratamiento y práctica de sexo seguro –si aplica–.
2. En mujeres corrobore la última fecha de menstruación e indague el uso de métodos de control de la natalidad.
3. Solicite una biometría hemática para la primera evaluación de 3 a 4 semanas posterior al inicio del TARAA en sujetos con zidovudina, agregue creatinina si esta administrando tenofovir o PFH cuando se ha iniciado algún fármaco hepatotóxico (ej, nevirapina), especialmente en individuos co-infectados con hepatitis viral (véase capítulo 2.8).
4. Evalúe la respuesta al tratamiento con conteo de linfocitos CD4+ y CV-RNA de VIH 8-12 semanas después de comenzar el TARAA y cada 4-6 meses una vez confirmada la indetectabilidad del VIH-1. En esta segunda visita post-inicio de terapia se descartarán alteraciones en la biometría hemática, glucosa, creatinina, urea, triglicéridos, colesterol (total, HDL, LDL), pruebas de función hepática y examen general de orina.
5. En individuos estables las citas clínicas subsecuentes podrán programarse en intervalos de 4 meses (periodos mayores deberían reservarse solo a sujetos con CD4+ mayores de 200 cel/mm<sup>3</sup>, carga viral de VIH persistentemente indetectable y sin factores de riesgo para pobre adherencia).
6. Las recomendaciones generales para los estudios de laboratorio se incluyen en la **Tabla 1**. Éstas deberán individualizarse en base a la situación clínica del paciente y los fármacos que recibe, anticipando las alteraciones más frecuentes<sup>7</sup>.

## **2.7 Uso de Pruebas de Resistencia en el Manejo del Paciente con VIH/SIDA**

### 2.7.1 Introducción

La resistencia del VIH a los ARV se define como la replicación viral activa en presencia de niveles terapéuticos de uno o más medicamentos. Como todas las características biológicas, la resistencia a ARV tiene su origen genotípico y su traducción fenotípica.

La resistencia genotípica se refiere a las mutaciones en la secuencia del gene blanco de los ARV (transcriptasa reversa, proteasa ó gp41) que se asocian a mayor capacidad de replicación viral, mientras que la resistencia fenotípica es la pérdida de susceptibilidad a un medicamento medida como un incremento en la concentración inhibitoria 50 ó 90% con respecto a una cepa susceptible y que se refiere como el aumento de veces (x) de dicha concentración de referencia. (1)

La resistencia a ARV es originada por la gran replicación viral existente (cerca de 10 billones de viriones producidos por día) en presencia de una enzima transcriptasa reversa defectuosa que comete un error de copia del genoma viral cada vez que hace una nueva copia. Esto origina mutaciones al azar, algunas con características fenotípicas bien determinadas, lo que se traduce en la presencia de variantes virales diferentes llamadas cuasiespecies.Cuál de estas predomina, depende de presiones selectivas de tipo Darwiniano, una de las cuáles es la presencia de medicamentos. Se calcula que cada día se genera al azar al menos una cepa con una mutación asociada a resistencia a ARV.(2)

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

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

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

### 2.7.2 Barrera Genética

La barrera genética de un medicamento es el número de mutaciones necesarias para generar resistencia y la rapidez con que estas aparecen. Cada medicamento tiene una diferente

barrera genética. Medicamentos como Lamivudina, con una baja barrera genética desarrollan gran resistencia con una sola mutación, mientras que otros como los inhibidores de proteasa con una alta barrera genética desarrollan resistencia significativa con tres o más mutaciones que deben acumularse en la misma partícula viral. El añadir ritonavir a un IP permite elevar las concentraciones así como la barrera genética. Por otra parte existen medicamentos como Didanosina que pueden hacer resistencia con una sola mutación pero esta tarda en aparecer mucho tiempo por lo que no pueden ser considerados de baja barrera genética.(3)

### 2.7.2 Patrones de resistencia específica

Las mutaciones asociadas a resistencia en la transcriptasa reversa son diversas y en general específicas de cada medicamento. Existen dos fenómenos de gran importancia en relación a resistencia de los ITRAN; el primero, es el de multirresistencia entre ITRAN, la cual está relacionada con la presencia de mutaciones específicas como en la posición 151 y la inserción en la posición 69. Por otro lado, se han descrito las denominadas TAMs, NAMs ó ZAMs, o mutaciones asociadas a análogos timidínicos, a nucleósidos o a zidovudina, respectivamente, (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y y K219Q), cuyo efecto es acumulativo y que causan resistencia cruzada en especial entre d4T y AZT pero también entre otros nucleósidos. Cuando se acumulan 3 o más TAMs existe resistencia a la mayoría de los ITRANs.(4)

La resistencia a ITRNN, se desarrolla rápidamente en vista de una baja barrera genética pero más importantemente implica el desarrollo de mutaciones comunes a los tres miembros de este grupo (L100I, K103 N/S/T, V108I, Y181C, Y188C y G190A/S), por lo que la resistencia cruzada es un fenómeno frecuente y que evita en la mayor parte de los casos secuenciar medicamentos de esta misma clase. Con la aparición de Etravirina la cual tiene menor actividad cuando se acumulan tres o más mutaciones específicas es importante considerar dos aspectos: a) y b) que las mutaciones en fallo a Nevirapina tienen mayor resistencia cruzada a Etravirina que las de resistencia a Efavirenz.(4,5)

En el caso de los IP, existen mutaciones primarias particulares para cada uno de ellos, con algunas excepciones como aquellas en las posiciones 46, 82, 84 y 90 que son comunes a todos los IP de primera generación (fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), sin embargo un número importante de mutaciones secundarias son comunes, todo lo cual se ha asociado con resistencia fenotípica cruzada tal y como lo han demostrado diversos trabajos. Para los otros IPs, atazanavir, darunavir, lopinavir y tipranavir existen combinaciones de mutaciones específicas que causan resistencia a los mismos. Es importante comentar que cuando los IP reforzados son usados en primera línea, la falla al tratamiento se asocia infrecuentemente a la selección de mutaciones a esta clase, pero si en otras regiones genómicas del virus. En cualquier caso se recomienda cambiar el IP, de preferencia a uno de barrera genética más alta.(6)

### 2.7.3 Resistencia y capacidad de replicación viral

La presencia de algunas mutaciones de resistencia se asocia con una capacidad de replicación menor cuando se compara con la capacidad de replicación de virus sin resistencia o con otras mutaciones. El mejor ejemplo de este fenómeno es la mutación M184V de resistencia a lamivudina y emtricitabina. Cuando esta mutación está presente se ha demostrado que la replicación viral es menor. Cuando se comparan individuos con M184V en quienes se suspende el tratamiento o se continúa con monoterapia con lamivudina, estos últimos tienen una menor elevación de carga viral y un menor decremento de CD4s. Este fenómeno se puede usar en individuos que ya no tienen opciones terapéuticas y en los cuales la disminución de la replicación viral puede limitar la velocidad de deterioro inmunológico y clínico, en un esquema llamado de contención. Las cepas con resistencia a IPs generalmente se asocian a baja replicación viral mientras que las resistentes a ITRNN tienen alta capacidad de replicación y probablemente por eso son más fácilmente transmitidas.(7)

#### 2.7.4 Ensayos de resistencia a ARV

En vista de la importancia de la resistencia a ARV tanto como fenómeno cardinal de la falla virológica a TARAA, como por su relevancia en la selección de tratamientos subsecuentes o de rescate, la existencia de resistencia cruzada, así como la cada vez más frecuente transmisión de cepas resistentes, se han implementado los ensayos que detectan resistencia cuyo uso se ha diseminado rápidamente. Es importante establecer sus bondades y sus deficiencias, en especial considerando que desde el año 2000 estos ensayos son recomendados por las guías norteamericanas y europeas para su uso clínico.(1)

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

1. Ofrecen información sólo de variantes virales predominantes. En vista de la gran cantidad de variantes circulantes, el análisis fenotípico y genotípico sólo ofrece información de variantes predominantes, es decir, entre 25 y 70% de todas las existentes. Este hecho significa que no detectan mutantes minoritarias o escondidas (en santuarios) seleccionadas pobremente por el tratamiento actual o aquellas que fueron seleccionadas por un tratamiento previo. De esta manera los resultados expresados deben ser analizados de la siguiente manera:
  - a) Si se reporta resistencia, este hallazgo es un buen predictor de falla si se usa este medicamento, por lo que debe tomarse en cuenta que la resistencia *in vitro* puede diferir de la presente *in vivo* y que este resultado no define el efecto de incrementar las concentraciones de ARV como cuando se adiciona Ritonavir.
  - b) Si se reporta susceptibilidad, este hallazgo no garantiza que el medicamento vaya a funcionar en vista de variantes minoritarias y en especial cuando este medicamento o alguno de los no nucleósidos ha sido usado (no en el esquema actual).
2. Los ensayos actuales tienen una baja sensibilidad ya que sólo son útiles cuando la CV es > 1,000 a 2,000 copias/ml, lo cual limita la detección temprana de resistencia.

3. El ensayo de resistencia debe realizarse cuando el tratamiento ARV está siendo administrado, ya que si se ha suspendido, las variantes susceptibles tienden paulatinamente a ocupar la población mayoritaria, ya que por definición son más aptas para replicarse que cualquiera de las resistentes, haciendo más difícil la detección de mutantes y por lo tanto limitando su valor predictivo. Este hecho ejemplifica la incapacidad relativa de estos ensayos para determinar resistencia a ARV de esquemas previos dada la desaparición de la presión selectiva específica a dichos ARV.
4. El reporte automatizado de varios de estos ensayos incluye una interpretación que no necesariamente esta actualizada y que claramente no refleja el historial del paciente al que se le realizó la prueba, por lo que su valor es relativo y debe ser interpretado en forma integral con la historia clínica y por personal capacitado.
5. La interpretación de estos ensayos debe ser realizada de preferencia por un experto. La interpretación de los resultados de acuerdo a la información única de algoritmos internacionales (incluyendo la proveniente de la metodología usada) puede ser peligrosa para la adecuada evaluación de la presencia de resistencia o susceptibilidad, por lo que no se recomienda usarla.

#### 2.7.5 Uso de los ensayos de resistencia a ARV(8)

Los ensayos de resistencia se recomiendan en las siguientes condiciones:

##### **1) Inicio de Tratamiento**

- a) Infección Primaria: En forma global, se ha encontrado que 10% de las nuevas infecciones se relacionan a transmisión de cepas resistentes, en especial a ITRNN. En México la frecuencia va de 4.9 a 7.2%.(9) Un ensayo de resistencia durante la infección primaria puede ayudar a decidir cual esquema de tratamiento debe iniciarse aún cuando no se inicie hasta años después.

Cuando la infección es crónica las cepas resistentes transmitidas pueden desaparecer al hacerse minoritarias y ser sobrepasadas en numero por las cepas susceptibles. No existe evidencia clara de si esta desaparición ocurre siempre o de cuanto tiempo pasa para que desaparezcan las cepas resistentes, pero es seguramente diferente para mutaciones específicas.

Por estas razones debe de evaluarse el uso de un ensayo de resistencia en pacientes con infección crónica de acuerdo con la probabilidad de transmisión de cepas resistentes.

- b) Embarazo.
- c) Profilaxis Post-Exposición

En ambos casos un ensayo de resistencia en la madre y en la posible fuente de infección son de utilidad para optimizar el tratamiento en la madre, el neonato y el individuo expuesto. El ensayo en el recién nacido equivale al de infección primaria, y

es de especial interés considerando que no todas las variantes virales (incluyendo las resistentes) son transmitidas uniformemente de madre a hijo.

## **2) Cambio de Tratamiento Durante Falla**

a) Determinar esquema ante falla virológica a cualquier esquema de tratamiento antirretroviral.

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

## **2.8 Complicaciones del tratamiento antirretroviral**

La terapia antirretroviral para la infección por VIH ha mejorado considerablemente. Los fármacos ARV tienen ventajas así como desventajas. Su uso está asociado con complicaciones a corto y largo plazo que deben tenerse en cuenta desde el momento de la selección del esquema ARV. Los efectos adversos han sido reportados con el uso de casi todos los ARV. Existen complicaciones agudas que ponen en peligro la vida, como toxicidad hepática, acidosis láctica y pancreatitis, entre otras; complicaciones que tienen efectos a largo plazo, especialmente en el riesgo de patología cardiovascular: hiperlipidemia, resistencia a la insulina, cambios óseos, etc., y complicaciones que afectan la calidad de vida del paciente a corto y largo plazos, como intolerancia gastrointestinal, neuropatía periférica, alteraciones en la distribución de grasa.

### ***Complicaciones agudas que ponen en peligro la vida***

#### *Toxicidad hepática*

En los pacientes con VIH la toxicidad hepática ha sido la complicación asociada a fármacos más frecuente, aunque esta toxicidad se debe a múltiples causas, como la coinfección con virus hepatotóxicos, la ingesta de otros medicamentos, trastornos metabólicos, degeneración grasa, enfermedades oportunistas o neoplasias que afectan al hígado. A la mayoría de los antivirales se les ha atribuido un potencial hepatotóxico, pero la frecuencia, gravedad y mecanismos de esto son variables. En casos de coinfección con el virus de la hepatitis B o C, alcoholismo, uso ilícito de drogas tóxicas o de otros fármacos hepatotóxicos, el riesgo aumenta.

Aunque los tres ITRNN pueden causar esta alteración, los casos más graves se han producido con Nevirapina. Esta reacción es más común en mujeres embarazadas que iniciaron este fármaco con CD4 >250/dl y en algunos hombres con CD4 >400/dl. La mayor parte de las veces, la toxicidad hepática por ARV (NVP y ABC más frecuentemente) no justifica la realización de biopsia hepática, pero la suspensión del medicamento es necesaria. En algunas excepciones, como la alteración grave de las PFH, definida como la elevación de más de diez veces en los niveles de transaminasas y de fosfatasa alcalina o de más de cinco veces la bilirrubina directa, respecto a los valores basales, es indicativo de recontinuación de los ARV. La presencia de hiperbilirrubinemia indirecta asociada con uso del Indinavir y el Atazanavir no

se traduce en daños hepáticos significativos ni amerita mayor estudio diagnóstico o modificación del tratamiento.

### *Acidosis láctica*

La acidosis láctica está relacionada con toxicidad mitocondrial producida por el uso de ITRAN como Zidovudina y, en especial, la combinación de Estavudina + Didanosina, y conlleva una mortalidad mayor del 55%. Los ARV más relacionados con la acidosis láctica son: ddC, ddI, d4T, 3TC, ABC, TDF.

El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas inespecíficas, tales como polipnea, dolor abdominal, mialgias, choque y alteraciones de laboratorio, aumento de enzimas hepáticas, incluida la lactato deshidrogenasa, aumento del ácido láctico, o bien mediante la determinación de la brecha iónica o "anion gap". Clínicamente se manifiesta con taquipnea, apnea, fatiga generalizada, debilidad neuromuscular, mialgias y síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, anorexia y pérdida inexplicable de peso,

Se recomienda la suspensión inmediata de los ARV y la atención en una unidad de cuidados intensivos, cuando la hiperlactatemia se encuentra entre 5 a 10 mmol/l.

### *Pancreatitis*

La pancreatitis aguda es una complicación grave asociada al uso de ITRAN, especialmente con Zalcitabina, Didanosina y Estavudina. Se ha presentado en 2 a 3% en estudios controlados. Un nivel elevado de triglicéridos puede dar lugar a pancreatitis y asociarse con acidosis láctica. Requiere la suspensión de los ARV y el tratamiento de la pancreatitis. Al momento de reiniciar el tratamiento ARV se deben evitar los fármacos asociados con toxicidad mitocondrial.

### *Reacciones de hipersensibilidad*

Las reacciones de hipersensibilidad son idiosincrásicas para un fármaco o familia de fármacos, y suponen de 5 a 10% de todas las reacciones tóxicas medicamentosas.

La reacción de hipersensibilidad aguda asociada con el Abacavir se presenta en 8% de los pacientes, habitualmente en las primeras seis semanas de tratamiento, y se manifiesta por fiebre, exantema y otros síntomas sistémicos.

En los pacientes que han presentado hipersensibilidad a Abacavir, la reexposición al fármaco se asocia con una reacción severa potencialmente mortal que se desarrolla a las pocas horas. Se ha reportado el síndrome de Stevens-Johnson con la exposición a Nevirapina, Efavirenz y, menos frecuentemente, al Amprenavir.

### *Mielosupresión*

La Zidovudina puede asociarse con supresión medular, que se manifiesta en las primeras semanas de uso del fármaco; se presenta como anemia severa o leucopenia grave. El riesgo es mayor para las personas con enfermedad avanzada que comienzan a tomar Zidovudina, así como para quienes reciben tratamientos concomitantes con fármacos inmunosupresores.

Esta complicación se maneja sustituyendo la Zidovudina con Estavudina, Abacavir o Tenofovir.

### ***Complicaciones con consecuencias a largo plazo***

#### *Dislipidemias*

Los ITRNN y los IP, excepto el Atazanavir, están asociados con aumento de triglicéridos y colesterol-LDL, y disminución de colesterol HDL, con el consiguiente incremento en el riesgo cardiovascular. Más recientemente se ha demostrado la asociación entre el uso de Estavudina y la hipertrigliceridemia y, en menor grado, la hipercolesterolemia. Para el manejo de la dislipidemia, es importante reconocer y modificar otros factores de riesgo cardiovascular presentes, el principal es el tabaquismo seguido por hipertensión arterial, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, edad, nivel de colesterol, presencia de diabetes y factores genéticos.

El mejor tratamiento de esta complicación es la sustitución del IP por fármacos que no tengan efectos sobre los lípidos (ITRNN o Atazanavir). En caso de utilizar hipocolesterolemiantes, las estatinas que pueden usarse porque no tienen interacciones farmacológicas significativas con los IP son la pravastatina como droga de elección y la atorvastatina. La hipertrigliceridemia >500 mg/dl requiere manejo farmacológico con fibratos (fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo). Debe evitarse la combinación de fibratos (gemfibrozilo) con estatinas por el mayor riesgo de toxicidad hepática, muscular y renal.

#### *Resistencia a la insulina/diabetes*

La resistencia a la insulina se presenta en más de 30% de las personas tratadas con IP y se asocia a un incremento de los ácidos grasos, que contribuye a lipodistrofia. En algunos pacientes puede asociarse a aterosclerosis prematura. La aparición de diabetes se ha observado en 1 a 11% de las personas con tratamiento ARV a base de IP, en general aquellas que ya tenían factores genéticos predisponentes. Esta complicación se presenta después de algunos meses de tratamiento, frecuentemente después de dos. Sustituir el IP por un ITRNN es la mejor estrategia de tratamiento. Si esta opción no es viable, se pueden usar hipoglucemiantes orales, metformina o insulina. En forma paralela dieta y ejercicio.

#### *Nefrotoxicidad*

El Indinavir y el Tenofovir están asociados con una elevación de la creatinina sérica que se presenta en los primeros meses de tratamiento y es reversible al suspender el agente.

La toxicidad renal por Indinavir cursa con nefrolitiasis y daño tubulointersticial, mientras que la del Tenofovir cursa con daño tubulointersticial, acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi.

En personas que tomen Indinavir o Tenofovir debe vigilarse la función renal y evitar el uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos. En caso de elevación progresiva de azoados se deben sustituir estos fármacos. No se recomienda el uso de Tenofovir en pacientes con neuropatía preexistente con creatinina >1.3 y depuración menor de 80 ml/min.

#### *Osteopenia y osteoporosis*

La pérdida de masa ósea conlleva un mayor riesgo de fracturas. En los últimos años se ha descrito una frecuencia de entre 20 y 50% en pacientes bajo tratamiento antirretroviral. Algunos autores han encontrado relación entre osteopenia y osteoporosis con el uso de IP, aunque parece ser que no todos los IP ejercen el mismo efecto sobre el hueso. Eso aún no es claro. Por otra parte, el TARAA parece estar asociado a un aumento en el recambio óseo, así también la propia infección por el VIH podría tener una acción directa debido al efecto de ciertas citocinas mediadas por los linfocitos T activados. El tratamiento y la prevención de este trastorno no difieren de las recomendaciones aprobadas para la población general.

### *Osteonecrosis*

Aunque aún controversial la fisiopatogenia, se sugiere que la alteración del metabolismo lipídico podría ser la causa de la oclusión vascular; se ha asociado el uso de los IP con un mayor riesgo de necrosis avascular, la cual se presenta en articulaciones coxofemorales y requiere tratamiento quirúrgico con reemplazo de la articulación. La edad, el uso de corticosteroides, el alcohol y la diabetes son factores que aumentan el riesgo.

### ***Efectos adversos que comprometen la calidad de vida a corto plazo***

#### *Efectos sobre el sistema nervioso central*

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

### ***Efectos adversos que comprometen la calidad de vida a largo plazo***

#### *Distribución anormal de la grasa corporal*

El uso prolongado de ARV está asociado con varios síndromes de distribución anormal de la grasa. La lipoatrofia periférica y la acumulación anormal de grasa visceral son los más frecuentes. Son manifestaciones de instalación lenta y a largo plazo, y pueden evaluarse subjetivamente o con mediciones de relaciones de dimensiones corporales, así como mediante estudios que valoran la grasa visceral como la tomografía computada y la absorciometría de doble emisión de rayos X.

La lipoatrofia se presenta como pérdida de grasa facial (carrillos y mejillas) y de las extremidades, en las cuales aparecen trayectos venosos prominentes. La lipoatrofia está asociada con el uso prolongado de análogos timidínicos (Estavudina y Zidovudina). La mejor estrategia de tratamiento y prevención es la sustitución del ITRAN responsable por alguno con poco efecto en lipoatrofia, como Abacavir o Tenofovir.

La lipohipertrofia cursa con acumulación de grasa visceral en el abdomen y está asociada con el uso prolongado de IP. La asociación de los IP con la giba dorsal es más controversial, pues algunos estudios no han mostrado una asociación entre la exposición a ARV y la giba dorsal. La lipohipertrofia se asocia a resistencia a insulina más que la lipoatrofia.

Por último, pueden coexistir en un mismo paciente ambas formas de distribución anormal de grasa corporal (lipoatrofia y lipohipertrofia) y por lo general se presenta asociada con efectos metabólicos (diabetes e hiperlipidemia), siendo un efecto combinado de ITRAN e IP. La sustitución de ITRNN por IP mejora los valores de lípidos en sangre, pero no revierten los cambios corporales.

### *Intolerancia gastrointestinal*

La diarrea es una manifestación observada con el uso de Nelfinavir y menos frecuentemente con Lopinavir/ritonavir. Suele manejarse fácilmente con agentes antimotilidad, y es raro que se tenga que suspender el ARV por esta razón. Las náuseas y los vómitos son síntomas frecuentes con prácticamente todos los ARV, pero especialmente con la Zidovudina y los IP. Aunque son síntomas benignos, su presencia está asociada con mal apego a tratamiento, por lo que es crucial detectar su presencia y tratarlos con antieméticos, de ser posible, sustituir por otro ARV. Los antiácidos deben usarse con precaución, ya que disminuyen la absorción de los IP, especialmente del Atazanavir.

### *Neuropatía periférica*

Es una complicación del uso prolongado de algunos ITRAN, como la Zalcitabina, la Didanosina y la Estavudina. Puede ser un factor importante que limite el apego adecuado al tratamiento, y en ocasiones resulta incapacitante. Se presenta como hipoestesia en los pies (menos frecuentemente en las manos), seguido de dolor ardoroso. El manejo óptimo es con sustitución del fármaco responsable y, en caso necesario, el uso de gabapentina, antidepresivos tricíclicos y opiáceos.

## **2.9 Apego al tratamiento**

“Adherencia” o “apego”, se define como la capacidad del individuo para cumplir con las indicaciones médicas de acuerdo a la prescripción. Éste también aplica para la eficacia en el cumplimiento de otras indicaciones médicas, como atender a sus citas de seguimiento, respetar las recomendaciones dietéticas o practicar ejercicio físico.

En México no existe, como en la mayoría de los países, una pobre cultura de adherencia al tratamiento de las enfermedades crónico degenerativas. Desafortunadamente en el caso del tratamiento antirretroviral se ha demostrado que una adherencia subóptima (menor al 95%) puede impactar de manera significativa la eficacia de la terapia, reduciendo la probabilidad de éxito en la supresión viral sostenida y generación de mutaciones de resistencia<sup>65,66,67</sup>. Por lo tanto, el apego adecuado mejora la calidad de vida e incrementa la sobrevida del paciente<sup>68</sup>.

La adherencia deficiente puede adoptar diversas formas<sup>69,70</sup>:

- dificultades para iniciar el tratamiento, suspensión momentánea o abandono definitivo;

- cumplimiento incompleto o insuficiente de las indicaciones, que puede manifestarse como errores de omisión, de dosis, de tiempo, de propósito (equivocación en el uso de uno u otro medicamento);
- ausencia de modificación de hábitos y estilos de vida necesarios para el mejoramiento de la salud y,
- automedicación.

### **2.9.1 Factores asociados al apego**

Éstos son múltiples, relacionados en general al médico, las PVVS, el esquema ARV y otras situaciones socioculturales.

- El médico

Es de esencial importancia que el profesional de la salud brinde una explicación detallada de la infección por VIH, su fisiopatogenia, historia natural y beneficios de la terapia ARV. También habrá de abordar los mecanismos de acción, efectos adversos e interacciones farmacológicas y no farmacológicas de los medicamentos (ej. alimentos, medicina alternativa). El conocimiento, la disponibilidad, experiencia y credibilidad del médico influyen de manera sustancial en la aceptación y constancia de los individuos bajo tratamiento. Finalmente, el facultativo tiene la obligación de involucrar a los pacientes en el manejo, considerar sus condiciones particulares para adecuar las recomendaciones y promover la creación de redes de apoyo familiar y/o psicosocial<sup>71</sup>.

- PVVS

La participación de las personas en tratamiento debe ser proactiva y no receptiva, de tal forma que el individuo comprenda y se involucre en la elaboración de las recomendaciones médicas. El "estilo de vida ocupado", falta de conocimiento, baja autoestima, adicciones, síndrome depresivo crónico, comorbilidades (ej. gastritis, diarrea), problemas de comunicación o confianza con el médico, y dudas en la eficacia del tratamiento son algunos de los factores de riesgo de pobre adherencia más frecuentes<sup>72,73</sup>.

- Esquema ARV

La simplicidad del esquema facilita la adherencia. Las probabilidades de una adherencia subóptima aumentan cuando la terapia demanda la administración de múltiples comprimidos, en dosis frecuentes o que interfieren con el estilo de vida, con limitaciones alimentarias, que demandan su conservación en refrigeración o cuando se asocian a importantes efectos adversos e interacciones. Sin embargo, es importante considerar que la simplicidad de un esquema no garantiza un adecuado apego o el éxito de la terapia<sup>74,75</sup>.

- Socioculturales

Los problemas económicos, la dificultad de acceso a cuidado médico y el desabasto institucional de fármacos también deterioran la continuidad del tratamiento. Las creencias religiosas, idiosincrasia cultural, mitos que descalifican la eficacia de los ARV o sobreestiman los efectos adversos y el estigma son factores sociales que pueden influir de manera

negativa. El apoyo familiar, entre pares, amigos o de pareja es fundamental para facilitar la adherencia y el éxito del tratamiento<sup>72</sup>.

### **2.9.2 Situaciones frecuentes que impiden un apego adecuado**

- Inadecuada relación médico-paciente
- Desconocimiento de la enfermedad
- Falsas creencias sobre la enfermedad y el tratamiento
- Estadio clínico avanzado
- Estado emocional deprimido
- Consumo de alcohol y drogas
- Viajes y desplazamientos
- Problemas para recordar los horarios y dosis de los medicamentos
- Horario de ingesta que interfiere con el sueño, reuniones, comidas, trabajo, etc.
- Dificultades para deglutir (número y tamaño de las pastillas)
- Imposibilidad de mantener la privacidad al momento de la ingesta
- Falta de compromiso con la propia salud
- Deficiencia en los servicios de salud o inadecuada disponibilidad y abasto de los medicamentos

### **2.9.3 Recomendaciones para optimizar el apego:**

Una buena relación médico-paciente es fundamental para mejorar el apego, y la entrevista directa constituye el mejor sistema de interacción. Con ella es posible evaluar aspectos relacionados con la motivación de la persona y al mismo tiempo establecer una vinculación que permita una adecuada comunicación entre ambos. En cada entrevista deben reforzarse las estrategias encaminadas a mejorar la adherencia: orientación efectiva, talleres informativos y vivenciales de las personas candidatas a tratamiento ARV y de aquellos que están en seguimiento clínico, ampliar la información sobre los ARV y la enfermedad, aclarar dudas, y combatir ideas y creencias que interfieren con el apego<sup>71</sup>.

Es fundamental tomarse el tiempo necesario para prescribir el esquema adecuado considerando el estilo de vida de la persona y no precipitar el inicio del tratamiento ARV.

Algunas estrategias recomendadas para lograr un mejor apego al tratamiento son:

1. Negociar un plan de tratamiento que el paciente comprenda y acepte, adaptado a sus condiciones generales de vida y considerando sus limitaciones **(AIII)**.
2. Establecer una comunicación efectiva que responda a todas las inquietudes del paciente y que se sustente no sólo en una buena relación con el médico, sino en el trabajo estructurado de un equipo multidisciplinario que ofrezca orientación por el área de salud mental (atención psicológica), trabajo social, enfermería y una persona con VIH con experiencia en la toma de ARV. Este último forma parte de la orientación entre pares, que

favorece el factor de éxito al promover la interacción de personas que comparten la misma enfermedad y el intercambio de experiencias reales **(AII)**.

3. Tomar el tiempo necesario para una adecuada orientación con motivo del tratamiento, para informar al paciente sobre el padecimiento, explicar los objetivos del tratamiento, acordar el manejo a corto, mediano y largo plazos, determinar los efectos secundarios e interacciones medicamentosas, y poner de manifiesto las consecuencias del mal apego, todo ello en coordinación con el equipo multidisciplinario **(AII)**.
4. Involucrar a personas del medio familiar o social que apoyen al paciente **(AIII)**.
5. Usar estrategias que faciliten la toma oportuna de los medicamentos, posiblemente con el apoyo de herramientas tales como despertadores, alarmas, llamadas telefónicas, pastilleros, etc., incorporando los medicamentos a los hábitos cotidianos del paciente **(BIII)75<sup>76,77</sup>**.
6. Buscar ayuda externa por medio de grupos de apoyo **(BIII)**.

Estas recomendaciones se resumen en la **Tabla 14**.

#### **2.9.4. Métodos para medir el apego**

Los métodos para medir apego son poco precisos. Se han utilizado cuestionarios de autorreporte, métodos electrónicos, conteo de pastillas, surtido de recetas en farmacias y medición de los niveles plasmáticos del fármaco, ya sea programados o realizados aleatoriamente. Todos estos tienen limitaciones importantes y deben utilizarse en función de las condiciones propias del centro de atención. La estimación que el propio médico tiene sobre el paciente también es un instrumento limitado, ya que las diversas estrategias como el contador de tabletas, los reportes de movimientos en farmacia y los contadores electrónicos incorporados a los recipientes de los medicamentos han mostrado mayores ventajas en diversos estudios<sup>75,76,77</sup>.

#### **2.10 Exposición ocupacional al VIH en trabajadores de la salud: prevención y profilaxis post-exposición**

En estudios prospectivos de trabajadores de la salud, el riesgo promedio de adquisición de la infección por el VIH posterior a una exposición percutánea con sangre contaminada, se estima del 0.3% (IC 95%= 0.2-0.5%)<sup>78</sup>, y posterior a una exposición en mucosas del 0.09% (IC 95%=0.006%-0.5%)<sup>79, 80</sup>. El riesgo de transmisión posterior a exposición con otros fluidos o tejidos contaminados, diferentes a la sangre, no ha sido cuantificado pero probablemente sea considerablemente menor que la exposición a esta última<sup>1.e</sup>. Las siguientes recomendaciones están encaminadas al manejo del personal de salud (médicos, enfermeras, dentistas, químicos, empleados, estudiantes o voluntarios) que han sido expuestos a sangre o fluidos corporales potencialmente contaminados con el VIH, VHB y/o VHC durante el desempeño de su actividad laboral (exposición ocupacional).

El riesgo de adquirir la infección por VIH, VHB o VHC a través de la exposición ocupacional, varía dependiendo de los siguientes factores:

1. Tipo, mecanismo y gravedad del accidente.
  - Los fluidos corporales que se consideran potencialmente infecciosos son: sangre y sus derivados, LCR, líquido sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico. Si bien el semen y secreciones vaginales han sido implicados en la transmisión sexual del VIH, no se han asociado a transmisión ocupacional del mismo. Las secreciones nasales, saliva, esputo, sudoración, lágrimas, vómito, orina y heces no se consideran potencialmente infecciosos salvo que contenga sangre visible<sup>81</sup>
  - El riesgo varía de acuerdo al dispositivo con el que se produce la lesión, siendo éste mayor cuando el accidente sucede con una aguja hueca visiblemente contaminada con sangre del paciente, si el procedimiento practicado fue la colocación de la aguja en una vena o arteria, o si se ocasionó una herida profunda en el TS.<sup>1</sup> También se han reportado casos secundarios a laceración con objeto cortante. Otros factores que aumentan el riesgo de transmisión son la exposición de piel y mucosas no íntegras a sangre o fluidos corporales potencialmente contaminados con el VIH (ej dermatitis, abrasiones o laceraciones).
2. Características de la Fuente
  - Si no se conoce el estado serológico de la persona fuente o existe un resultado serológico no reactivo con sospecha clínica elevada, debe considerarse que existe riesgo potencial de que ésta se encuentre infectada o en periodo de ventana.
  - El riesgo se encuentra incrementado cuando se conoce que la persona tiene diagnóstico confirmado de VIH, VHB y/o VHC, o en caso de que el paciente fuente se encuentra con carga viral ARN de VIH detectable con o sin tratamiento antirretroviral.

## Uso de Medicamentos Antirretrovirales en Profilaxis Postexposición Ocupacional

Las siguientes son recomendaciones de uso de medicamentos antirretrovirales para prevenir la infección por el VIH posterior a una exposición ocupacional. Se presentan esquemas de dos o más ARV, basados en la categoría de riesgo de transmisión, representado por el tipo de exposición y el seroestatus de la fuente (**Tabla 15**)

Si se decide administrar PEP, deberá iniciarse lo más temprano posible, idealmente dentro de las primeras 4 hrs postexposición. La utilidad del tratamiento es cuestionable si han transcurrido más de 36 hrs. La duración de la terapia deberá ser de 4 semanas, y el clínico debe insistir en la importancia de alcanzar una adecuada adherencia y terminar el tratamiento para lograr el objetivo inicial. Es importante recordar que aproximadamente un 50% de los TS presentarán al menos un efecto adverso asociado al tratamiento ARV<sup>82</sup>, por lo que estos

deberán ser tomados en consideración a la hora de elegir el esquema, y advertir al TS de su posible presentación. En caso de requerirlo, modificar el tratamiento.

La decisión de cuántos y cuáles ARV utilizar se basa en gran parte en el conocimiento teórico. Así, se prefieren combinaciones de medicamentos que actúen en por lo menos dos sitios activos de la replicación viral.

En el caso de exposición de bajo riesgo se recomienda la utilización de un esquema basado en dos medicamentos INTR, particularmente porque se asocian a una menor toxicidad, con lo que se favorece el cumplimiento<sup>83</sup>.

En el caso de que se conozca o se sospeche la presencia de cepas resistentes en el paciente fuente (paciente con CV >1,000 cop/mL en presencia de tratamiento ARV o progresión de la enfermedad), debe considerarse la inclusión de dos fármacos activos (valorar historia de tratamiento antirretroviral y de existir, los resultados de ensayos de resistencia de la fuente), yya que se ha documentado la transmisión ocupacional de cepas resistentes<sup>84, 85, 86, 87, 88</sup>.

## RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DEL REGIMEN DE PEP

La selección del esquema ARV con fines de profilaxis postexposición debe poner en la balanza el riesgo de adquisición por el VIH y el potencial de toxicidad asociada a los medicamentos. No hay un esquema único que pueda ser recomendado como profilaxis, y la decisión de utilizar dos o más medicamentos es empírica tomando en consideración el tipo de exposición y el riesgo asociado de contagio por la misma, el estatus del paciente fuente, la posibilidad de cepas resistentes y la tolerabilidad del esquema y características del TS (enfermedades concomitantes, potencial de interacciones farmacológicas, etc). (Tabla 1)

En caso de duda, se deberá iniciar la proxilaxis y posteriormente, consultar a un experto para que realice las modificaciones necesarias.

La mayoría de las PEP requerirán esquemas con dos medicamentos (estas combinaciones son también preferidas en esquemas que contendrán un IP/r ó Efavirenz):

AZT + 3TC ó FTC

D4T + 3TC ó FTC

TDF + 3TC ó FTC

Los TS que requieran esquema con 3 ó hasta 4 medicamentos deben ser considerados exposiciones de muy alto riesgo o que incluyen una fuente en la que se considera factible la presencia de cepas resistentes, cuyo 3<sup>er</sup> componente sea un IP/r<sup>1</sup>.

Debido a su potencial de eventos adversos serios, no se recomienda el uso de ABC, ddI+d4T ó NVP, esta última debido a su potencial hepatotoxicidad en personas con CD4 >250 como se presume sea el caso del TS

## PROFILAXIS EN LA MUJER EMBARAZADA

Debido a sus eventos adversos potenciales, se debe evitar el uso de EFV, NVP, IDV, d4T, ddI.

## SEGUIMIENTO

Cualquier TS que tenga un episodio de exposición potencial al VIH, reciba o no terapia profiláctica deberá tener seguimiento clínico y serológico estrictos.

Evaluación del riesgo de infección. En primer lugar es importante determinar el estado serológico de la fuente. Si la fuente es seropositiva conocida, el protocolo establecido es vigente y debe seguirse; si se determina por prueba rápida o estándar que la fuente es seronegativa, se recomienda suspender la profilaxis. Recordar las consideraciones expresadas acerca de aquellos pacientes fuente en que se sospeche período de ventana. Para el TS se deberá determinar una prueba de ELISA para VIH basal, para determinar las condiciones al momento del accidente. Si el TS es seronegativo, independientemente de la decisión de iniciar terapia profiláctica, se recomienda repetir la prueba a las 2 semanas de la exposición con seguimiento serológico a las 6, 12 y 24 semanas.

Evaluación de seguridad. Se requiere evaluación clínica para determinar la tolerabilidad y adherencia del régimen a las 72 horas de iniciado, cuando hayan transcurrido 2 semanas y al término de la terapia. . El monitoreo bioquímico se recomienda con BH, QS, PFH, idealmente a nivel basal, a los 15 días del inicio y al término de la terapia.

El TS debe ser asesorado en tomar las precauciones necesarias durante las 6-12 semanas postexposición: evitar donar sangre u órganos, evitar la lactancia al seno materno y embarazo.

TELEFONOS DE CONTACTO:

### **3. Tratamiento antirretroviral en menores de 13 años**

#### **3.1 Criterios para inicio de tratamiento ARV en menores de 13 años**

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

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

- Identificar a la o las personas que serán responsables del cuidado del menor, ya que el principal mecanismo de transmisión es perinatal y frecuentemente uno o ambos padres tienen el VIH, por lo que se sugiere que intervenga en el manejo un familiar cercano.

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

### **Objetivos del tratamiento ARV**

- Clínicos:** Prolongar la vida
- Mejorar la calidad de vida (disminuir o evitar las hospitalizaciones, disminuir la morbilidad)
- Inmunológicos:** Preservar o restaurar el sistema inmune (incremento de linfocitos CD4+).
- Viroológicos:** Reducir la CV a <50 copias/ml por el mayor tiempo y tan bajo como sean posibles, lo ideal sería CV de menos de 50 copias/ml.

### **Criterios de inicio del esquema ARV (Tabla 18)**

#### *a) Menores de 12 meses*

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

#### *b) 12 meses a <13 años*

Se recomiendan tres abordajes terapéuticos:

- Indicar tratamiento en todo niño sintomático (categoría C) o asintomático o con sintomatología leve (N, A o B con un solo episodio de infección bacteriana grave o NIL) y evidencia de inmunosupresión moderada a grave, independientemente de la CV.
- Considerar tratamiento en todo niño infectado con el VIH, con sintomatología moderada (categoría B, con excepción de lo señalado en el párrafo anterior) y con inmunosupresión moderada o con carga viral  $\geq 100,000$  copias.
- En niños con sintomatología leve o asintomáticos (categoría A o N), con estado inmune normal y con carga viral  $< 100,000$  copias, el tratamiento antirretroviral podría ser diferido, pero es imprescindible un seguimiento clínico y determinación de CD4+ y carga viral cada tres meses.

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

1. Desarrollo de síntomas clínicos atribuidos a la infección por VIH (**Tabla 16**)
2. Disminución rápida de CD4+ (cuenta total o porcentaje) a categoría inmunológica 2 (**Tabla 17**)
3. Incremento de los niveles de CV:

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

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

### 3.2 Esquema de tratamiento inicial en pediatría (tabla 19)

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

El tratamiento de elección incluye al menos tres ARV de dos diferentes grupos

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

- Recomendados en mayores de 1 año
- Recomendados en menores de 1 año
- Alternativos
- No recomendados
- Combinaciones contraindicadas

#### Esquemas ecomendados de uno a 13 años

*Un IP + dos ITRAN*

Las combinaciones recomendadas de **ITRAN** en niños son:

- ZDV + 3TC
- ZDV + ddI
- ZDV + FTC
- ddI + 3TC
- ddI + FTC

Las combinaciones alternativas de ITRAN:

- ABC+ ZDV o 3TC o FTC o d4T
- d4T + 3TC o FTC

Estavudina + Didanosina sólo se utilizarán en circunstancias especiales. No se recomiendan las siguientes combinaciones: Zidovudina + Estavudina o Lamivudina + FTC.

*Inhibidores de la proteasa:*

- Preferencia: Lopinavir/ritonavir
- Alternativo: Nelfinavir (>2 años)
- Circunstancias especiales:
  - Amprenavir ( $\geq 4$  años)
  - Indinavir
  - Ritonavir en dosis completas
  - Nelfinavir + Efavirenz  $\geq 3$  años

NO se recomienda la combinación de dos inhibidores de la proteasa por carecer de la dosis apropiada en pediatría, así como combinaciones con Tipranavir, Darunavir o Atazanavir. No se recomienda los esquemas que contengan Amprenavir en solución (<4 años) combinado con Ritonavir solución por el elevado contenido de propylen glycol y vitamina E.

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

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

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

### **Esquemas recomendados en menores de un año de edad**

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

- Recomendado: Lopinavir-Ritonavir + dos ITRAN
- Esquema alternativo: NFV + dos ITRAN

Nota: Lopinavir/ritonavir, no utilizar en menores de seis meses.

### **Esquemas alternativos en niños**

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

- 1) La duración de esta respuesta es menor que con los esquemas recomendados o no está bien definida

2) La eficacia no supera la toxicidad potencial o

3) La experiencia en niños es limitada:

- NVP + dos ITRAN
- ABC + ZDV + 3TC
- IDV o SQV en cápsulas de gel blando (SQVsgc) + dos ITRAN en niños que pueden deglutir cápsulas

### **Esquemas NO recomendados**

- Dos ITRAN \*
- TDF + ABC + 3TC\*\*
- TDF + ddI + 3TC\*\*

\* Produce una supresión de la replicación viral parcial y de corta duración, su eficacia es menor y presenta un alto riesgo de progresión y falla terapéutica.

\*\* Presenta baja potencia virológica.

### **Combinaciones contraindicadas**

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

- Cualquier monoterapia
- d4T + ZDV
- d4T + ddI
- ddC + ddI
- ddC + d4T
- ddC + 3TC
- ddC+ ZDV

La combinación d4T + ddI sólo se utilizará en circunstancias especiales, dada la toxicidad existente con esta combinación.

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

### **3.3 Criterios de cambio de tratamiento por falla terapéutica en niños**

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

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

## **Cuándo realizar cambio de la terapia ARV**

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

### **1) Falla terapéutica**

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

#### *A) Criterios de falla virológica*

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

#### *B) Criterios de falla inmunológica*

- Se debe contar al menos con dos mediciones de las cifras absolutas y/o porcentajes de CD4 con diferencia de por lo menos una semana.
- Respuesta inmunológica incompleta. Incapacidad de los niños con inmunosupresión severa (clase 3) para incrementar el porcentaje de células CD4 en al menos 5% por encima del basal, o incremento de al menos 50 células por  $\text{mm}^3$  en niños mayores de 4-6 años, al año de haber iniciado la terapia.
- Declinación inmunológica. Disminución sostenida mayor o igual de 5% de CD4 a cualquier edad o disminución de la cuenta de CD4 por debajo de la basal en niños mayores de 4-6 años.

#### *C) Criterios de falla clínica*

- Enfermedades severas o recurrentes. Recurrencia o persistencia de una condición definitoria de sida u otras infecciones severas.
- Falla para crecer a pesar de un aporte nutricional adecuado y sin otra causa aparente.

- Deterioro en el neurodesarrollo. Persistencia o progresión del deterioro en pruebas repetidas que demuestren la presencia de dos o más de los siguientes hallazgos: falla en el crecimiento del cerebro, declinación de la función cognitiva documentada por pruebas psicométricas o disfunción motora clínica. En tales casos, el nuevo esquema de tratamiento debe incluir al menos un ARV con penetración sustancial al SNC (por ejemplo, ZDV o NVP).

## **2) Falla en el apego o adherencia al tratamiento**

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

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

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

## **3) Toxicidad**

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

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

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

### **3.4 Esquemas de tratamiento por falla terapéutica en niños**

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

1) En caso de toxicidad o intolerancia a uno de los ARV

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

## 2) En caso de falla terapéutica

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

### **Consideraciones importantes para el cambio de tratamiento en caso de falla terapéutica**

- Idealmente se deben cambiar los dos ITRAN, sin embargo, se puede continuar con ZDV por su buena penetración al SNC.
- En caso de falla con ZDV y 3TC, no se recomienda utilizar ABC en el segundo esquema.
- En caso de falla a un ITRNN no debe utilizarse otro del mismo grupo.
- En caso de falla a un IP se recomienda cambiar a dos IP en esquema potenciado con dosis bajas de Ritonavir (r).
- En caso de menores que aún reciben un esquema doble, se recomienda un esquema triple de dos ITRAN más un IP, debiendo cambiar al menos uno de los ITRAN.
- En caso de falla a un segundo esquema se recomienda derivar a un centro de atención especializada. **(tabla 23, tabla 24)**

## 4. Tratamiento ARV en mujeres embarazadas y lactantes

El embarazo en una mujer infectada con el VIH debe ser considerado de alto riesgo y llevar control prenatal durante la gestación por un ginecoobstetra, asesorado en el manejo de los antirretrovirales por un médico entrenado en el tema.

### 4.1 Esquemas de tratamiento ARV en embarazadas

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

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

Brindar el tratamiento óptimo a la madre es la mejor medida para evitar la transmisión del virus al niño y preservar la salud de ambos por mayor tiempo. Y aunque algunas recomendaciones internacionales aún indican profilaxis con monoterapia (ZDV o NVP), esta práctica no es recomendada por el grupo de expertos por las siguientes razones:

- La monoterapia tiene mayor riesgo de fracaso por la posibilidad de existir o generar resistencia .
- Limita la utilidad del ARV en el tratamiento futuro de la madre y/o del hijo.
- La tasa de resistencia del ZDV transmitida al producto es del orden de 12.8% y para Nevirapina la resistencia generada por una dosis única es de 37% en la madre y de 26% en el niño a las 14 semanas, considerando la presencia de lactancia materna.

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

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

La selección del tratamiento depende del momento en que se identifique la infección en el embarazo y del antecedente de tratamiento ARV. En México existe disponibilidad de tratamiento combinado para todas las mujeres que lo requieran durante y después del embarazo.

### **Embarazadas sin antecedentes de tratamiento previo (Tabla 25)**

El tratamiento ARV debe iniciarse después de la semana 14 de gestación, la cuenta de CD4.

- A) Usuaris sin indicación de TARAA, de acuerdo con la guía de tratamiento en adultos en México:

- Con CD4 >350 cel/dl con cualquier CV: Iniciar triple terapia con ZDV + 3TC + Lopinavir/r, o en caso de existir alguna contraindicación para su uso, prescribir saquinavir/ritonavir como tercer componente.

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

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

- CD4 de < 350 y cualquier CV: Iniciar tratamiento con ZDV + 3TC + Lopinavir/r

En estos casos el tratamiento está indicado para la madre y por lo tanto debe continuarse después del nacimiento, así como remitir a la madre a un servicio especializado de adultos a la brevedad después del parto.

### **Identificación de la infección después de la semana 36 de gestación -sin trabajo de parto-**

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

### **Identificación de la infección durante el trabajo de parto**

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

- Iniciar con ZDV-3TC-Lopinavir/Ritonavir, dos a cuatro horas antes de la cesárea o durante el trabajo de parto.

### **Embarazadas con antecedentes de tratamiento ARV (Tabla 26)**

1. En tratamiento al momento del diagnóstico de embarazo:

- 1er trimestre: Medir CV y CD4 de no contar con determinación en el último mes, y suspender tratamiento ARV si los CD4 son >200. Reiniciar el mismo esquema de TARAA a partir de la semana 14 de gestación si había adecuada respuesta (<50 copias/ml), o con otro esquema en caso de falla. Evitar el uso de ARV de riesgo y recurrir siempre a la asesoría de servicios especializados.
- En casos en que la cuenta de CD4 sea <200 el TARAA debe continuarse a lo largo de todo el embarazo sin cambios si la CV es indetectable (excepto si el esquema tiene

efavirenz), o cambiarlo a un esquema de rescate cuando la CV es detectable. En ambos casos evitar el uso de ARV de riesgo.

- En general si la paciente requiere el tratamiento antirretroviral este no debe detenerse durante el primer trimestre. Evitando los ARV de riesgo.(Ver tabla)

## 2. Sin tratamiento al momento del diagnóstico de embarazo:

- Medir CV y CD4 basales; sin esperar los resultados, seguir las siguientes recomendaciones:
- 1er trimestre: Si el CD4 es >350 no iniciar tratamiento hasta el segundo trimestre. En el caso de contar con <350 CD4 seguir las recomendaciones de la Tabla 27 y la historia de ARV, evitando los de riesgo.
- 2º y 3er trimestres: Iniciar tratamiento de acuerdo con historia de uso de ARV, evitando los de riesgo.
- Después de la semana 36 con o sin trabajo de parto: se recomienda iniciar triple terapia de acuerdo con la historia de ARV evitando los de riesgo, o de no tenerse esta historia iniciar con ZDV + ABC + Lopinavir/Ritonavir y programar cesárea.

### **Tratamientos alternativos**

- Con toxicidad documentada a Zidovudina, se recomienda ABC + 3TC ó FTC+tercer componente.
- En caso de contraindicación a lopinavir/ritonavir, considerar SQV/r.
- Si hay efectos secundarios graves (hepatotoxicidad, dislipidemia de difícil control, toxicidad mitocondrial), siempre debe remitirse a la usuaria al tercer nivel.

### **Profilaxis en el recién nacido**

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

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

### **Beneficio de la cesárea electiva**

Diversos estudios clínicos han mostrado el beneficio de la cesárea electiva para reducir hasta en 50% los riesgos de transmisión madre-hijo de la infección por el VIH en aquellas mujeres que no recibieron un tratamiento ARV adecuado.

En las mujeres que reciben TARAA se han encontrado niveles de transmisión menores de 1.2% cuando la CV es indetectable o <1000 copias. La cesárea electiva pareciera ser que no reporta beneficios adicionales.

Cuando no se cumple este objetivo o no se cuenta con una determinación de carga viral al final de la gestación, se recomienda la realización de cesárea electiva o en las primeras cuatro horas de ruptura de membranas.

## **4.2 Lactancia**

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

Los factores que facilitan la transmisión del VIH durante la lactancia materna son:

- Mastitis.
- Candidiasis bucal en el lactante.
- Periodo prolongado de lactancia más allá de seis meses Alimentación mixta (la cual favorece la inflamación intestinal, diarrea y facilita la transmisión del VIH).

Recomendaciones para la lactancia materna en mujeres infectadas por el VIH:

- Evitar la lactancia materna y usar fórmula. Las instituciones deben asegurar la provisión de fórmula láctea desde el postparto inmediato y durante los primeros seis meses de vida.
- Evitar lactancia mixta

En situaciones de urgencia y por tiempos cortos (máximo 48 horas), cuando no se dispone de fórmula láctea, se recomienda extraer la leche materna y hervirla durante al menos cinco minutos antes de darla al recién nacido.

Nota Profilaxis.

## **4.3 Escrutinio diagnóstico de mujeres embarazadas**

Con base en los beneficios demostrados por la terapia antirretroviral en la prevención de la transmisión perinatal del VIH, actualmente se recomienda en toda mujer embarazada desde su primera consulta y en especial a aquella que acuda en trabajo de parto y que se desconozca su estado serológico para esta infección, ofrecer una prueba rápida diagnóstica y, de ser ésta reactiva, iniciar tratamiento profiláctico (aun sin contar con estudio confirmatorio) de acuerdo con las recomendaciones de la presente *Guía*.

## **5. Abordaje de otras infecciones en personas con VIH**

## **5.1 Profilaxis de las Infecciones Oportunistas (IO) y vacunación en personas con VIH**

### **5.1.1 Profilaxis de las IO**

A partir de la introducción de la TARAA a partir de su introducción a mediados de los años 90 's, el riesgo relativo de enfermedades asociadas a inmunocompromiso grave, tales como la infección por citomegalovirus, *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii* y *Mycobacterium avium* complex entre otras; ha disminuido hasta 10 veces en poblaciones con acceso al TARAA<sup>89,90</sup>.

El riesgo de desarrollar IO es el resultado de la supresión viral duradera (<50 copias/mL) y la consecuente reconstitución del sistema inmunológico<sup>91,92</sup>. La mayoría de las IO's ocurren cuando el conteo de linfocitos CD4+ es menor a 200 cel/uL y el riesgo de desarrollarlas persiste aún durante los primeros meses posteriores al inicio del tratamiento antirretroviral, con frecuencia inversamente proporcional al nadir del conteo de CD4+<sup>93,94</sup>.

Es un hecho que actualmente la mayoría de los casos de IO's se presentan en individuos que desconocen estar infectados por VIH<sup>95,96</sup>, en pacientes que no responden virológica y/o inmunológicamente al tratamiento ARV<sup>97,98,99</sup>, o en aquellas personas mas vulnerables que no cuentan con acceso regular a servicios de salud<sup>100,101,102</sup>.

A pesar de las IO's han disminuido, en México como en toda América Latina son aún la principal causa de incapacidad, hospitalización y muerte en personas que viven con VIH<sup>103,104,105</sup>. A 27 años del inicio de la pandemia del VIH/SIDA, es imprescindible promover el diagnóstico oportuno; acrecentar el conocimiento sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de las IO's en los médicos tratantes dentro y fuera de clínicas especializadas; así como facilitar tanto el inicio temprano y el mantenimiento supervisado del TARAA.

Por todo lo anterior, el uso de medicamentos para la profilaxis de la IO es indispensable para reducir el riesgo de estas complicaciones. Desde 1995 se han elaborado guías para la prevención de las IO, las cuales se deben adaptar a la situación y condiciones de la población donde se lleva a cabo la intervención.

Las **Tablas 27 y 28** muestran la dosis utilizada para la profilaxis primaria y secundaria de las principales IO.

### **Vacunación en las personas con VIH**

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

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

La administración de vacunas con virus o bacterias atenuadas están contraindicadas en personas con VIH con inmunodepresión severa, tal es el caso de la vacuna BCG y la vacuna para sarampión, no obstante las personas con infección asintomática deben vacunarse contra

el sarampión (sola o en combinación con rubeola) ante el riesgo de complicaciones mortales por la enfermedad.

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

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

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

□ Revacunaciones

El esquema de vacunación para las personas con VIH es el propuesto en la **Tabla 29**, siempre que no exista IO activa e independientemente de que se encuentre tomando tratamiento ARV.

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

Recientemente se ha introducido la vacuna para el Virus de Papiloma Humano. Hasta el momento en que se redactó esta *Guía* no existe evidencia de su eficacia ni seguridad en pacientes con VIH, por lo que no se recomienda el uso generalizado de la misma en esta población.

## 5.2 Coinfección con Hepatitis B y C

La morbimortalidad asociada a enfermedad hepática permanece alta en las PVVS, principalmente asociada a coinfección por hepatitis viral crónica B (VHB) y C (VHC), así como asociada al uso de antirretrovirales<sup>106,107,108</sup>.

Estas patologías comparten los mismos mecanismos de transmisión que la infección por VIH, y afectan aprox. al 10% y 30% de las personas que viven con VIH, respectivamente<sup>109</sup>. De acuerdo a la evidencia existente, la coinfección del VIH con VHB ó VHC podría acelerar la historia natural de ambas entidades y dificultar el control de la viremia. En toda PVVS deben solicitarse pruebas serológicas para descartar la coexistencia de coinfección con VHB, VHC y VHA durante la evaluación inicial; y posteriormente, en controles periódicos que aseguren medidas terapéuticas o preventivas oportunas **(AII) 7**.<sup>12,110</sup>.

### 5.2.1 Coinfección VIH/VHC

El VHC es aprox. diez veces más infeccioso que el VIH cuando existe exposición a sangre (percutánea), pero su transmisión sexual es menos eficiente. Se ha encontrado una prevalencia del 3% en parejas heterosexuales, comparada contra 3 a 90% en las PVVS; predominando en HSH, personas con hemofilia o en poblaciones en las que el uso de drogas IV es frecuente (50-90%)<sup>111</sup>. Finalmente, la transmisión perinatal es también menor para el VHC (2-5%) vs. el VIH (20-30% sin tratamiento). En México, la seroprevalencia de ac. anti VHC en población adulta es de 1.4%<sup>112</sup>. El VHC se transmite principalmente a través de la transfusión de sangre o sus derivados y por el uso de jeringas contaminadas.

La coinfección VIH/VHC condiciona una progresión más rápida a cirrosis que en los mono infectados por VHC (un riesgo 3 veces mayor de progresión a cirrosis)<sup>113</sup>; otros factores asociados a progresión y que se observan con mayor frecuencia en la coinfección VIH/VHC son la carga viral alta, el genotipo 1 de la hepatitis C, presencia de cuasiespecies y conteo bajo de CD4<sup>114,115</sup>.

Ambos virus comparten características como tasas elevadas de replicación viral con generación de mutaciones que pueden impactar la respuesta al tratamiento de los pacientes.

#### 5.2.1.1 Diagnóstico de VHC

Se prefiere la determinación de anticuerpos con ELISA de 3ra generación por su mayor sensibilidad diagnóstica **(BII)**. No obstante, se pueden presentar falsos negativos en personas coinfectadas que se encuentren en periodo de "ventana" (de 30 a 150 días post-exposición), o cuando existe un severo estado de inmunosupresión que se presenta en individuos con conteos de CD4 por debajo de 50 cel/mm<sup>3</sup>.

La detección de anticuerpos contra VHC confirma la exposición a VHC, pero aún en individuos con transaminasas normales no distingue entre hepatitis crónica o resuelta. Se requiere la confirmación de viremia con una carga viral (ARN-VHC) para diagnosticar enfermedad activa **(BIII)**. Una vez confirmado el diagnóstico, se recomienda incluir los siguientes estudios en la evaluación de laboratorio para los individuos coinfectado VIH/VHC: pruebas de función hepática completas, conteo celular de CD4, carga viral para el VIH y VHC, genotipo del VHC, química sanguínea, tiempos de coagulación, perfil tiroideo, urianálisis, perfil de lípidos, ultrasonido hepático y alfafetoproteína **(AII)**.

La probabilidad de éxito terapéutico es significativamente mayor cuando el resultado de la carga viral ARN del VHC es inferior a 800,000 UI/mL, comparada contra aquellos en los que es >800,000 UI/mL o 2 millones de cop/mL. La respuesta al tratamiento también depende del genotipo del VHC causal (hasta ahora se han descrito seis, con diferente distribución geográfica)<sup>116,117</sup>.

Debido a la elevada tasa alta de falsos negativos a las pruebas serológicas en estos pacientes, también se recomienda realizar determinación de CV-VHC a personas con anticuerpos negativos con factores de riesgo para VHC (ej. politransfundidos previos a 1994, usuarios de drogas intravenosas, portadores de tatuajes y perforaciones) o con evidencia de enfermedad hepática<sup>117,118</sup>.

#### 5.2.1.2 Criterios para iniciar el tratamiento anti VHC

La historia clínica completa es esencial, ya que pacientes con abuso de sustancias o trastornos psiquiátricos tienen una elevada tasa de recaída debido al uso de interferón. El tratamiento contra VHC ofrece la posibilidad de erradicar la infección después de un periodo de tratamiento definido y su prescripción debe considerarse en todos los casos, a menos de que exista una limitación específica para indicarlo **(BII)**. Las recomendaciones actuales sugieren administrar tratamiento anti VHC en individuos con genotipos 2 y 3, o genotipo 1 y baja viremia del VHC (<400,000-500,000 UI/mL) **(AII)**<sup>119,120</sup>. En general se acepta que no es necesario prescribir terapia inmediata si existen resultados de una biopsia hepática o fibroscan sin fibrosis significativa (F0-1) **(CIII)**. Los niveles de la CV del VHC no tienen valor pronóstico en la progresión del daño hepático, pero son útiles para la evaluar respuesta al tratamiento<sup>117,121,122</sup>.

Dentro de la evaluación global, antes de iniciar el tratamiento, es importante evaluar la extensión de la fibrosis hepática, ya que se considera como el mejor indicador pronóstico de progresión en pacientes con infección crónica por VHC **(AII)**. La biopsia fue por mucho tiempo el único medio para estadificar la fibrosis y realizar un diagnóstico histológico<sup>123</sup>. En forma reciente han aparecido métodos no invasivos para la evaluación de fibrosis, como son las técnicas de imagen o elastometría (fibroscan, y los marcadores bioquímicos como el fibrotest), cuya utilidad radica no sólo en evitar las complicaciones derivadas de la biopsia hepática, sino aportar un valor predictivo satisfactorio en individuos con fibrosis avanzada<sup>124,125,126,127</sup>.

El tratamiento anti VHC puede revertir parcialmente la fibrosis y retrasar la progresión a cirrosis, con excepción de los portadores de genotipo 3 que se asocia a esteatosis y fibrosis extensas<sup>128</sup>.

El ARN del VHC basal y el genotipo son los mejores predictores de la RVS en los pacientes que reciben tratamiento convencional, sin embargo, existen otros indicadores de respuesta como son: la edad al inicio del tratamiento (juventud), raza blanca, índice de masa corporal en límites normales, ausencia de resistencia a insulina y de esteatosis hepática, consumo de bebidas alcohólicas y alteraciones psiquiátricas<sup>129</sup>. Variables favorables relacionadas con el VIH son los niveles altos de CD4 (mayores a 350 cel/mm<sup>3</sup>, y la CV de VIH baja)<sup>130</sup>.

### 5.2.1.3 Recomendaciones de fármacos para el tratamiento anti VHC

La meta del tratamiento anti VHC es alcanzar niveles persistentemente negativos del VHC, a lo cual se llama "respuesta sostenida" o simplemente "respuesta", definida como CV-RNA de VHC negativa a los 6 meses de completar la terapia. En estas condiciones la terapia anti VHC es capaz de reducir la inflamación y la fibrosis hepática, así como disminuir la probabilidad de toxicidades por TARAA. En general, ésta se alcanza entre 27 y 40% de los casos, siendo las recaídas más frecuentes a los pocos meses del finalizado el tratamiento<sup>117</sup>.

El tratamiento de elección es el interferón con ribavirina **(AI)**<sup>131,132,133</sup>. Se ha reportado una respuesta del 60-70% después de 48 semanas de terapia cuando el VHC es genotipo 2 o 3, y de 15-28% en el genotipo 1. La dosis estándar del Peg-IFN 2<sup>a</sup> es 180 µg una vez a la semana, y de Peg-IFN 2b es de 1,5 µg/Kg de peso/sem. En todos los casos se recomienda una dosis inicial de ribavirina (RBV) adaptada al peso de 1000 mg si el peso <75 Kg, o 1200 con >75 Kg, ambas cada 12 h<sup>134</sup>. La duración del tratamiento depende del genotipo identificado y deberá ser interrumpido si no se produce una respuesta virológica precoz, definida como la reducción de al menos 2 log<sub>10</sub> comparado con la basal en el ARN-VHC a la sem 12<sup>135,136,137</sup>.

La duración del tratamiento para la infección por VHC es de 48 semanas para los genotipos 1 y 4, y en los pacientes con genotipos 2 y 3 puede recortarse a 24 semanas, siempre y cuando se establezca en ambos casos una carga viral negativa a la semana 4 y tengan una basal menor a 600 000 UI/ml **(BII)**. Actualmente existe la recomendación de prolongar el tratamiento a 48 semanas en genotipos 2 y 3; y a 72 semanas en genotipos 1 y 4 si la carga viral de control de la semana 12 disminuyó en más de 2 logaritmos con respecto a la basal sin llegar a negativizarse **(BII)**. Si la carga viral no reduce en más de 2 logaritmos a la semana 12 o continúa positiva en la semana 24, se recomienda suspender el tratamiento **(BII)**<sup>138,139</sup>. En la **Tabla 30** se resumen las recomendaciones para el tratamiento anti VHC.

### 5.2.1.4 Recomendaciones para inicio de TARAA en personas con VHC

En los pacientes coinfectados, el inicio de tratamiento para VHC es prioritario cuando existe evidencia de daño hepático y aún no se requiere TARAA **(BII)**. De tal forma que se evitan las interacciones medicamentosas y mejora la adherencia. En pacientes con SIDA, cuando el conteo de CD4 es inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> ó el porcentaje de CD4 <25% en presencia de daño hepático severo, se recomienda iniciar la terapia anti VHC una vez que se presente elevación de los CD4 y se logre la supresión viral del VIH con TARAA **(CIII)**<sup>140</sup>. Si es el caso que se reúnen criterios de inicio para ambos tratamientos (anti VIH y VHC), se debe comenzar con el TARAA y una vez que se confirman adecuada tolerancia al tratamiento y adherencia satisfactoria, deberá procederse con la administración de la terapia contra VHC **(CIII)**<sup>117</sup>.

La terapia simultánea puede complicarse por el número de comprimidos, efectos adversos e interacciones. La didanosina, estavudina y zidovudina deberían evitarse en personas que reciben ribavirina, que potencializa la toxicidad mitocondrial asociada a estos fármacos e incrementa el riesgo de hepatotoxicidad, pancreatitis, acidosis láctica y anemia **(EII)**<sup>141</sup>. El papel del abacavir ha sido cuestionado en los pacientes que reciben terapia anti VHC, ya que la respuesta viral sostenida podría ser menor a consecuencia del deterioro de la fosforilación del ABC que provoca la ribavirina, lo que no se ha demostrado con esquemas que incluyen otros INTR como tenofovir+ lamivudina o emtricitabina **(DII)**.

Hasta 15% de las personas mono infectadas requieren la suspensión del tratamiento anti VHC debido a efectos adversos, y alrededor del 25% de las personas ameritan el ajuste de las dosis terapéuticas. La anemia, es tal vez la principal complicación que puede ocasionar una disminución en la dosificación de ribavirina<sup>142</sup>. En las personas coinfectadas con VIH estas complicaciones son mayores, ARV y otros medicamentos (ej. isoniazida) se han asociado a toxicidad hepática más frecuente en personas coinfectadas con VHC (ej. nevirapina y ritonavir)<sup>143,144</sup>. Este daño puede ocurrir no sólo de modo directo, sino por reconstitución inmune con reacción en contra de antígenos de VHC en el hepatocito y por reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda que mientras las aminotransferasas no eleven más de diez veces su valor normal (toxicidad grado 4), el tratamiento se continúe con monitoreo estrecho. En personas con hepatotoxicidad secundaria a ARV, se prefiere iniciar la terapia anti virus C en tanto revierten los marcadores bioquímicos, para posteriormente agregar la terapia antirretroviral **(CIII)**.

Los factores de crecimiento celular pueden ser necesarios para corregir la neutropenia asociada a interferón y anemia relacionada a ribavirina **(CIII)**. Finalmente, también es necesario vigilar el perfil lipídico de los individuos, ya que el interferón puede exacerbar la dislipidemia, específicamente la hipertrigliceridemia, sobre todo en aquellos que reciben inhibidores de la proteasa **(BII)**.

#### 5.2.1.5 Factores a evaluar en caso de fracaso o "no-respuesta" al tratamiento del VHC **(AIII)117,124:**

- Pautas subóptimas de tratamiento

Ya sea por la administración de monoterapia o dosis subóptimas de los fármacos, el tratamiento combinado debe ser reiniciado con dosis ajustadas al peso.

- Toxicidades limitantes y pobre adherencia

Se debe proveer manejo sintomático efectivo con paracetamol, AINE's factores de crecimiento celular, antidepresivos, soporte psicosocial para motivar la adherencia, etc.

- Fallo virológico

Se sugiere esperar hasta que existan nuevos tratamientos disponibles, como el inhibidor de la polimerasa R1626 o telaprevir boceprevir, y TMC435350, que son inhibidores de proteasa con actividad dual antiVIH/VHC aún en investigación.

Los siguientes son factores asociados a adecuada respuesta virológica del VHC:

- ARN-VHC <800,000 UI/mL (+genotipo 1)
- VHC Genotipos 2 y 3
- Edad <50 años
- Fibrosis de bajo grado
- Niveles normales de gamma glutamil transpeptidasa
- Evaluación de la respuesta al tratamiento del VIH

#### 5.2.1.6 Medidas generales **(AIII)**

Los individuos coinfectados deberían abstenerse de consumir alcohol o drogas hepatotóxicas (ej. acetaminofén), recibir educación sexual para reforzar el uso del condón y prevenir la transmisión de otras infecciones virales. En caso de que no exista inmunidad anti VHA (ausencia de anticuerpos totales o IgG) y anti VHB (Ac. anti AgsVHB ausente sin evidencia de infección previa), las personas deberán ser vacunadas para prevenir ambas infecciones virales. En adición a la la enfermedad hepática, el VHC se asocia a cambios en la función

psiquiátrica y cognitiva, reducción en la calidad de vida y aumento en la prevalencia de diabetes mellitus<sup>107</sup>.

### 5.2.2 Coinfección VIH/VHB

Se ha estimado que más de 400 millones de personas viven con la infección por virus de la hepatitis B a nivel mundial, lo que corresponde aprox. al 5% de la población total. La hepatitis por VHB se ubica de forma endémica en Asia y África Sub-sahariana principalmente<sup>107</sup>. En México, Valdespino y cols reportan una seroprevalencia en población adulta de 3.3% de anti-HBc y 0.21% de AgVHBs, de acuerdo a resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000<sup>112</sup>. Sin embargo, la prevalencia acumulada ha alcanzado el 27% en grupos de riesgo.

El VHB es transmitido eficazmente por exposición sexual y percutánea, por lo que la coinfección del VIH/VHB llega a ocurrir en el 50% de los casos en poblaciones que alto riesgo (ej. usuarios de drogas IV).

La coinfección VIH/VHB modifica la evolución de ambos procesos infecciosos, en estos individuos existe una tasa más alta de cronicidad de la infección por VHB (hasta 20%)<sup>107</sup>, con niveles más altos de replicación viral, tasas menores de pérdida espontánea de Ags-HB y de seroconversión a ac. anti-AgsHB y anti-AgeHB<sup>145</sup>. En consecuencia, existe un aumento en la frecuencia de cirrosis y la mortalidad relacionada a enfermedad hepática en coinfectados de VIH/VHB (14.2/1000 personas-año) comparado con sujetos mono infectados con VHB (0.8/1000 personas-año).

#### 5.2.2.1 Recomendaciones abordaje clínico de la coinfección VIH/VHB

Una vez confirmado el diagnóstico de infección por VHB es necesario realizar el panel de marcadores serológicos para definir el estadio de la infección y evaluar la necesidad de tratamiento **(AII)**. La interpretación de estos ensayos serológicos se presenta en la **Tabla 31110**. También se deben realizar biometría hemática y pruebas de función hepática completas (especialmente aminotransferasas), tiempos de coagulación, carga viral ADN VHB, y análisis serológicos para excluir otras infecciones virales (Ac. anti VHC, Ac. anti VHA) **(AII) 110**<sup>146</sup>. El daño hepático se estima en base a los resultados del ultrasonido hepático, alfafetoproteína y el estudio histológico de la glándula hepática (biopsia), o métodos no invasivos como la elastometría, índice APRI y el fibrotest **(BII)**<sup>147</sup>, esta valoración es necesaria durante la evaluación basal y cada 6-12 meses en el seguimiento debido al elevado riesgo de desarrollar cirrosis y cancer hepatocelular en esta población **(BII)**<sup>148,149,150</sup>. La carga viral DNA del VHB tiene una correlación directamente proporcional con el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas de la hepatitis por VHB **(BII)**, y el papel que juegan los distintos genotipos virales en la respuesta al tratamiento aún es controversial **(CIII)**<sup>151</sup>. Es importante mencionar que los niveles de transaminasas son poco útiles para valorar la necesidad de tratamiento, ya que tienden a subestimar el daño hepático en personas coinfectadas.

#### 5.2.2.2 Recomendaciones para el tratamiento de la coinfección VIH/VHB

El tratamiento en contra del VHB en coinfectados tiene como propósito lograr supresión de la replicación viral, provocar la remisión del proceso inflamatorio y prevenir el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular **(BII)**. Las metas son: normalización de ALT, niveles

indetectables de ADN-VHB, eliminación de AgeHB y mejoría de los cambios histológicos<sup>152,153,154</sup>.

Las recomendaciones de tratamiento varían de acuerdo a la necesidad de administrar tratamiento antirretroviral al paciente coinfectado<sup>155</sup>. En la **Tabla 32** se concentran las recomendaciones de tratamiento anti VHB y seguimiento de acuerdo al conteo celular de CD4+ y carga viral ADN de VHB reportados.

En general, la selección del tratamiento anti VHB dependerá de la existencia o no de criterios para comenzar TARAA. Existen ARVs con actividad dual efectiva en contra VIH y VHB, tal es el caso de los siguientes inhibidores nucleósidos y nucleótidos de transcriptasa reversa: emtricitabina, lamivudina y tenofovir. La terapia antirretroviral debe contener al menos 2 fármacos activos anti-VHB para controlar la replicación de éste ADN virus y evitar el desarrollo de resistencia<sup>156</sup>; se ha observado la presencia de VHB resistente a lamivudina en aprox. 40% de las personas después de 2 años de monoterapia con este ARV en el tratamiento de infección crónica y en aprox. 90% después de 4 años cuando se administra como único agente activo en contra de la VHB en personas coinfectadas con VIH<sup>157</sup>. Debido a lo anterior, actualmente se recomienda iniciar TARAA a personas coinfectadas con indicación de tratamiento para infección crónica activa por VHB **(BIII)** y reservar otras opciones sin actividad sobre el VIH, como telbivudina, adefovir e interferón pegilado, únicamente para personas en las que no se desea iniciar TARAA o en quienes desarrollan intolerancia o resistencia al tratamiento preferido **(BII)12**. El entecavir es otro fármaco anti VHB con actividad parcial contra el VIH. Es el más potente de las drogas antiVHB (puede reducir la replicación del VHB hasta 7 log), pero tiene solo actividad parcial en contra del VIH (es capaz de seleccionar M184V en personas sin TARAA) y comparte la misma vía de resistencia que emtricitabina, lamivudina y telbivudina<sup>158</sup>. En consecuencia, entecavir deberá utilizarse solo en personas con TARAA cuando exista intolerancia a los fármacos preferidos, o bien, a dosis mayores en individuos experimentados a lamivudina cuando se presuma resistencia y no existan alternativas de actividad óptima para ajustar el tratamiento **(CIII)**<sup>159</sup>.

Cuando se encuentra indicado, es necesario asegurarse de que el sujeto coinfectado reciba simultáneamente al menos 2 drogas con actividad anti VHB en su esquema atirretroviral, actualmente se recomienda la prescripción de tenofovir+lamivudina ó emtricitabina en el eje **(BII)**, a menos que exista alguna contraindicación.

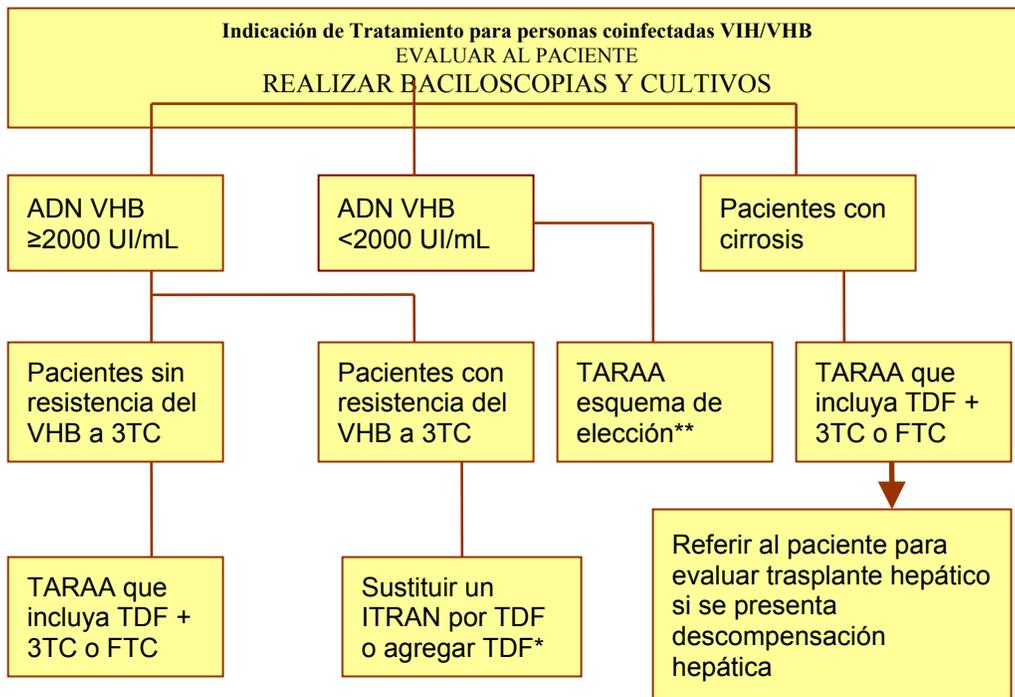
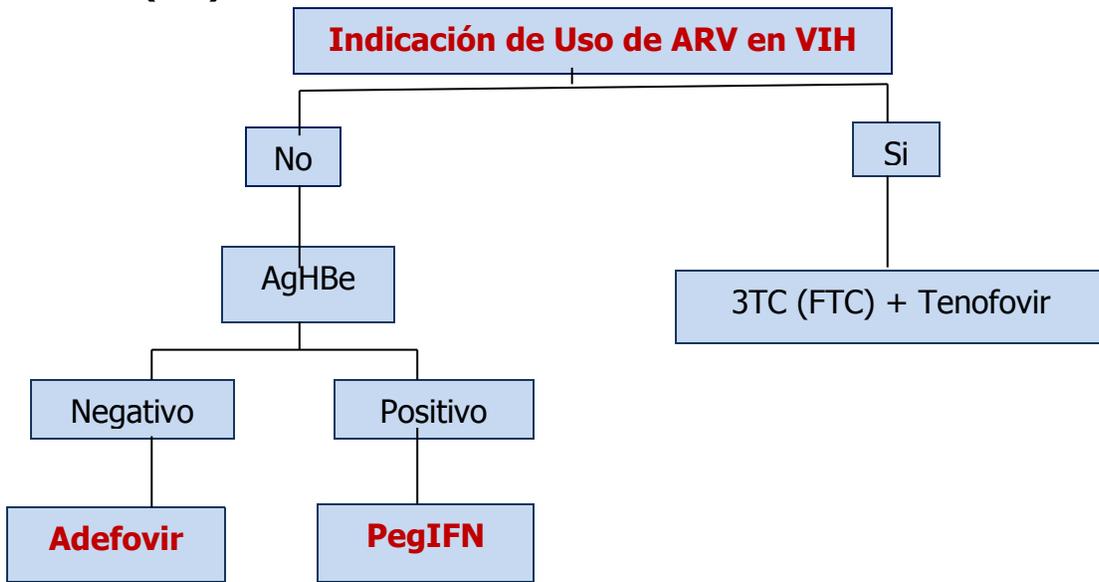
Es importante recordar que aún en caso de falla virológica del VIH al TARAA, la terapia anti-VHB no debe ser suspendida por el grave riesgo de una reactivación aguda de la hepatitis viral<sup>158</sup>.

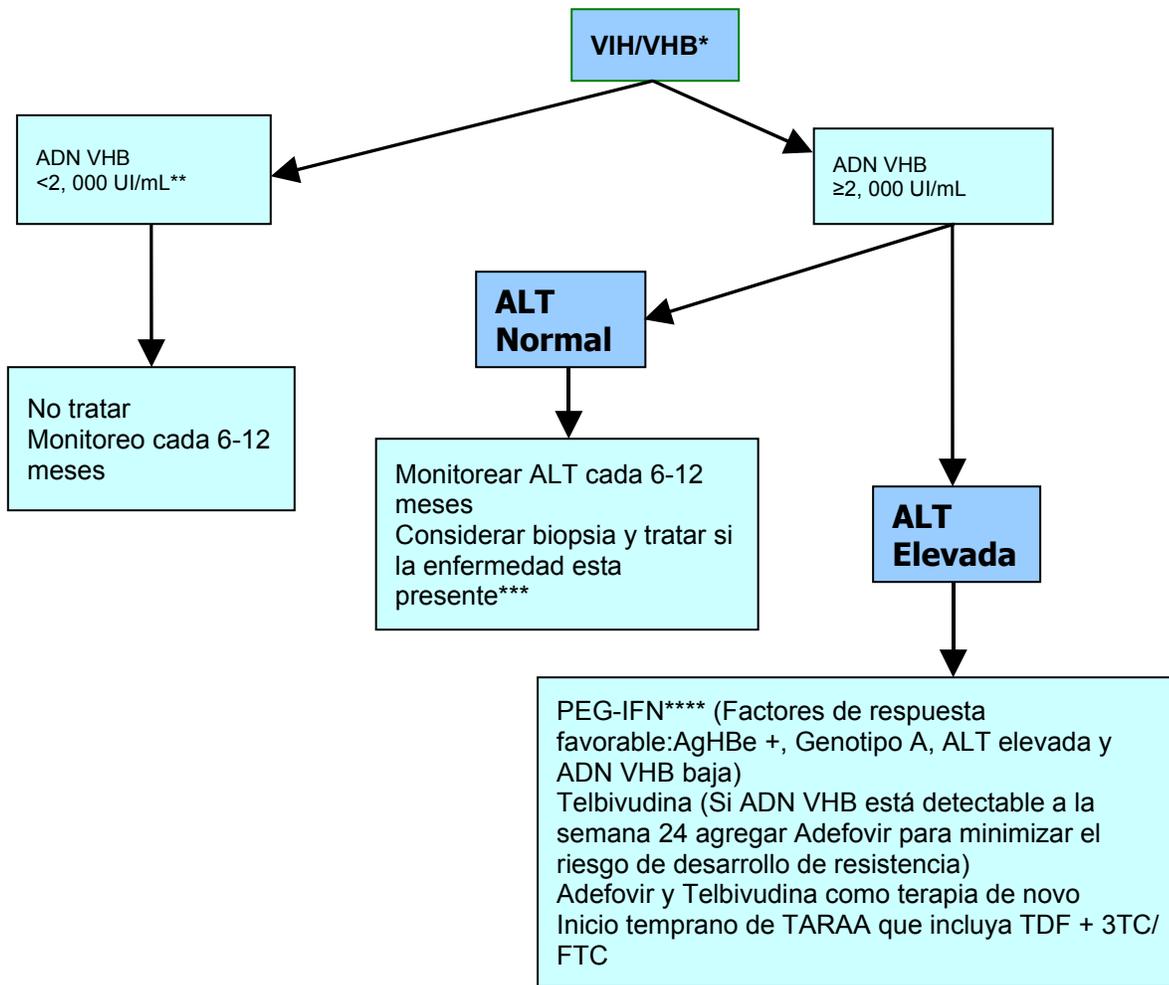
#### 5.2.2.2 Detección temprana/reconstitución inmune

Se han descrito exacerbaciones agudas de hepatitis B en pacientes coinfectados en quienes se inició tratamiento antirretroviral, sobretodo si éste no incluye un agente activo en contra de hepatitis B y cuando los niveles de carga viral de VHB son elevados. Por esta razón se recomienda la detección temprana de la infección por VHB y tratamiento con agentes con actividad efectiva anti VIH y anti VHB<sup>160</sup>. Frecuentemente la seroconversión del Ag. eVHB es precedida por un aumento transitorio en las transaminasas, producto de reconstitución inmune. Este incremento no es una indicación para suspender el tratamiento, a menos que sea mayor de 5-10 veces el límite normal o que existan algunas otras manifestaciones graves de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune<sup>161</sup>.

#### 5.2.2.3 Prevención

La vacunación contra VHB es de gran importancia para la prevención de la coinfección y sus consecuencias **(BII)**. La generación de anticuerpos en respuesta a la inmunización depende de la cuenta de células CD4, por lo que se recomienda que se realice cuando dicha cuenta sea mayor de 200 células/mm<sup>3</sup> y se confirme la presencia de anticuerpos una vez terminado el esquema de vacunación (véase capítulo 5.1) **(CIII)**. Todos los individuos coinfectados deberían abstenerse de consumir alcohol y recibir educación sexual para reforzar el uso del condón y prevenir la transmisión de nuevas infecciones **(CIII)**. En caso de que no exista inmunidad anti VHA (ausencia de anticuerpos totales o IgG), las personas deberán ser vacunadas **(BII)**.





### 5.3 Coinfección por el VIH y tuberculosis (TB)

La tuberculosis es una de las enfermedades oportunistas más frecuentes en los individuos con infección por VIH, ésta representa una causa importante de morbilidad y muerte en personas que viven con el VIH/SIDA<sup>162</sup>. La tuberculosis es la principal causa de muerte en 13% de los individuos con SIDA a nivel mundial<sup>163</sup>.

La prevalencia de tuberculosis en el individuo con VIH es mayor que en personas no portadoras del virus, es por ello que en toda persona con diagnóstico confirmado de infección por VIH deberá investigarse tuberculosis latente o activa, y de igual forma, es necesario descartar el diagnóstico de infección por VIH en todas las personas con infección activa por tuberculosis **(AII)**.

#### 5.3.1 Interacción VIH y tuberculosis

La TB y el VIH interactúan de manera bi-direccional impactando de manera independiente y simultánea el estado inmunológico de los individuos. La activación de los macrófagos para inhibir el crecimiento de las micobacterias se encuentra deteriorada cuando existe infección por VIH, independientemente del conteo celular de CD4+. De tal forma, la TB puede afectar a individuos con enfermedad por VIH temprana o avanzada<sup>164,165</sup>. Por otro lado, la reducción en los niveles séricos de interferón gamma, elevación y sobre expresión del factor de necrosis

tumoral alfa (FNT-α) durante la TB activa promueven el deterioro inmunológico e inducen la actividad viral en sujetos coinfectados<sup>166,167,168,169</sup>. En los individuos seropositivos puede desarrollarse TB activa inmediatamente después de la infección primaria, o bien, como resultado de reactivación de una enfermedad latente<sup>170</sup>. La reactivación es responsable de >60% de los casos de enfermedad activa en pacientes seropositivos, ésta y la reinfección son más frecuentes en las personas que viven con VIH<sup>16,171</sup>.

Actualmente se reconoce una reducción porcentual y absoluta del número de pacientes con VIH/TB en América del Norte y Europa occidental, atribuida a la promoción de actividades para la prevención, detección y tratamiento de estas enfermedades<sup>172</sup>. El aumento en el acceso al TARAA ha demostrado ser una estrategia efectiva crucial para reducir la incidencia de TB activa<sup>173,174,175,176</sup>.

### 5.3.2 Recomendaciones para el diagnóstico de tuberculosis

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de infección por VIH, todas las personas deberán ser estudiadas para descartar tuberculosis activa ó latente a través de los siguientes procedimientos:

- Exploración física buscando síntomas y signos específicos a cualquier nivel **(AIII)**.  
Las manifestaciones clínicas dependen del estado inmunológico del paciente al momento de desarrollar la TB activa. Puede presentarse como enfermedad pulmonar o extrapulmonar. En general, la tuberculosis se comporta tal como en el paciente no co infectado con VIH cuando los linfocitos CD4+ son >350 cel/mm<sup>3</sup>. La pérdida de peso, fiebre y diaforesis nocturnas son síntomas generales frecuentes, independientemente de la modalidad clínica de la enfermedad<sup>177,178</sup>. La forma extrapulmonar o diseminada es más frecuente en aquellos con conteos de células CD4+ <200 cel/mm<sup>3</sup> en quienes el sistema inmune es incapaz de prevenir el crecimiento y de controlar a *M.tuberculosis*. Las manifestaciones más comunes son: linfadenopatía, derrame pleural, enfermedad pericárdica, meningitis y diseminación miliar. La enfermedad diseminada y la afectación en SNC son predictores de mayor mortalidad en pacientes con SIDA comparados a otras localizaciones de TB<sup>16,179</sup>.
- Prueba de PPD o gama interferón, de acuerdo a disponibilidad **(CIII)**.  
La prueba de la tuberculina (PPD) aplicada por el método de Mantoux se considera positiva en personas infectadas por el VIH si se presenta una induración mayor a 5 mm después de 48-72 horas de la inyección intradérmica de 0,1 mL derivado proteínico purificado (PPD), punto de corte que difiere en personas sin la coinfección<sup>180,181</sup>. Recientemente, se han desarrollado nuevos ensayos *in vitro* para el diagnóstico de tuberculosis latente (LTBI), algunas de las cuales detectan la liberación de IFN-γ en respuesta a péptidos específicos de *M. tuberculosis*<sup>182</sup>. Dado el alto riesgo de progresión a enfermedad activa en personas infectadas por el VIH, cualquier persona de esta población con reactividad a alguna de las pruebas de diagnóstico actuales para LTBI deben considerarse infectados con *M. tuberculosis* (véase **tabla 34**)<sup>183</sup>.
- Tele de tórax **(AII)**.  
En una radiografía de tórax puede haber anormalidades diversas o ausencia total de datos patológicos. Hallazgos clásicos son los infiltrados apicales difusos, cavitaciones e infiltrados

reticulonodulares. También son frecuentes las adenopatías intratorácicas, infiltrados miliares (>10%) y derrames pleurales (>10%). Los infiltrados alveolares localizados pueden confundirse con neumonía comunitaria, y a los difusos con *Pneumocystis jiroveci*. La ocurrencia de adenopatía hiliar o mediastinal se encuentra en un tercio de los pacientes, y su hallazgo en un paciente con infección por VIH debe ser interpretado como altamente sugestivo de TB. Debe notarse que las calcificaciones y engrosamiento pleural pueden ser signos radiográficos de tuberculosis previa, e indicar el riesgo de enfermedad por reactivación. Una radiografía normal NO excluye en diagnóstico<sup>184</sup>.

- **Baciloscopias (AII).**

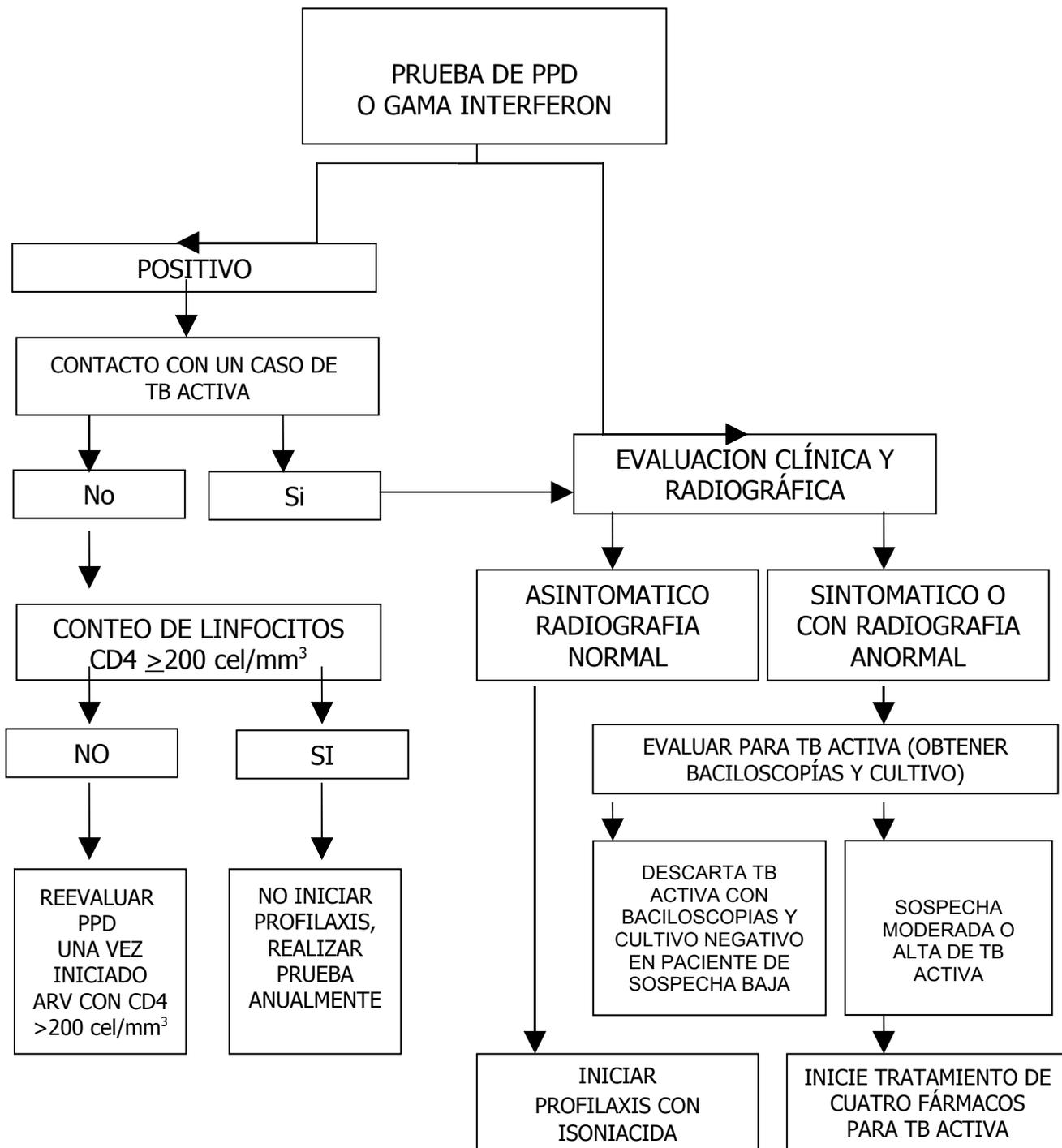
Los bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) se encuentran en el examen microscópico de expectoración en 31 a 89% de los individuos con infección dual por TB/VIH<sup>185</sup>. La sensibilidad y especificidad de la microscopía del esputo es pobre, pero se presentan resultados positivos aún sin evidencia de patología en la radiografía de tórax convencional<sup>186,187</sup>. Aún con personal experimentado se requieren de 5,000 a 10,000 micobacterias/mL para que una baciloscopia resulte positiva, y no es posible discriminar a las micobacterias tuberculosas de las no-tuberculosas en este estudio<sup>168</sup>. Para aumentar la sensibilidad diagnóstica de la microscopía directa, se deben solicitar muestras de expectoración matutina en por lo menos 3 días seriados. En individuos con dificultades para expectorar, el esputo puede ser inducido en 3 sesiones con solución hipertónica de cloruro de sodio al 3% nebulizada, o bien, a través de aspirados gástricos matutinos tempranos o lavado bronquioalveolar para baciloscopia directa y cultivos<sup>188,189</sup>. Con la finalidad de preservar la viabilidad de las micobacterias, la muestra obtenida del aspirado debe ser amortiguado en solución de carbonato de sodio al 10% o fosfato sódico anhidro al 40% para su transporte al laboratorio. Los casos de tuberculosis pulmonar bacilífera disminuyen en los estadios más avanzados de la enfermedad<sup>190</sup>.

- **Cultivos de secreciones, tejidos ú órganos (BII).**

*Mycobacterium tuberculosis* se recupera en 74 a 95% de los cultivos de expectoración, lo que significa que en 50% de las muestras con desarrollo micobacteriano no se encuentran bacilos ácido-alcohol resistentes en el estudio directo<sup>189,190</sup>. Los cultivos son útiles para incrementar la sensibilidad diagnóstica de las baciloscopías directas en la mayoría de los casos, efectuar la identificación, para descartar infección por micobacterias atípicas y realizar pruebas de susceptibilidad a los fármacos antituberculosis. Cuando existe enfermedad diseminada con linfadenitis, la sensibilidad diagnóstica de la baciloscopia en el material obtenido por punción de ganglios necrozados es de alrededor de un 90%. La típica inflamación crónica granulomatosa frecuentemente se encuentra ausente en los estudios histopatológicas de personas coinfectadas con VIH/tuberculosis e inmunosupresión avanzada<sup>16,191</sup>.

- **Ensayos de amplificación de ácidos nucleicos (CIII).**

Los estudios de amplificación directa pueden realizarse directamente en especímenes clínicos como la expectoración y ser útiles en personas con baciloscopías positivas, para establecer el diagnóstico nosológico. Sin embargo, cuando las baciloscopías son negativas los ensayos de amplificación tienen menor sensibilidad y escaso valor predictivo negativo, deben ser utilizadas e interpretadas con precaución **(DIII)16**.



### 5.3.3 Recomendaciones para el tratamiento de TB activa en personas que viven con VIH

En general, las categorías diagnósticas y tratamiento de la tuberculosis no difiere en personas con o sin infección por VIH **(AI)**. Los esquemas de tratamiento para las formas pulmonares no cavitadas en las que no existe sospecha de drogorresistencia para la terapia antituberculosis incluyen una fase inicial o intensiva de dos meses con rifampicina, isoniazida, pirazinamida más etambutol, seguida de una fase de continuación o consolidación de por lo menos cuatro meses con isoniazida más rifampicina en enfermedad pulmonar no cavitada **(AI)**, ver **Tabla 33**. La terapia de sostén deberá prolongarse en personas con enfermedad pulmonar cavitada o con afección extrapulmonar (6 a 9 meses), y especialmente en sujetos con afección a hueso o el SNC (9-12 meses) **(AII)**. Cuando se ha confirmado la susceptibilidad a rifampicina, isoniazida y pirazinamida, el etambutol puede ser discontinuado antes de completar los dos meses de la fase intensiva **(AI)**. Se recomienda la administración del tratamiento utilizando la estrategia TAES **(AII)**, es decir, la administración oral del medicamento al paciente es bajo supervisión directa del personal de salud. Las formas pulmonares cavitadas y la tuberculosis con afectación ósea o del SNC son indicación de esquemas más prolongados de tratamiento.

Dada la variabilidad de la sensibilidad para los ensayos diagnósticos, se recomienda iniciar el tratamiento antituberculosis empírico en pacientes con moderada a elevada sospecha de enfermedad activa, una vez que se ha realizado el abordaje clínico completo **(AII)16**. El tratamiento debe ser planificado para completar la totalidad de las dosis indicadas más que a un periodo de tiempo determinado **(AIII)16**<sup>192</sup>. Únicamente en los casos de tuberculosis meníngea o de enfermedad pericárdica se encuentra indicado administrar corticoesteroides adyuvantes (dexametasona 0.3-0.4 mg/kg en dosis reducción durante 6-8 sem, o prednisona 1 mg/kg durante 3 sem con reducción progresiva en 3-5 sem), **(AII)**<sup>193</sup>. Todos los pacientes en tratamiento con isoniazida deben recibir un suplemento con piridoxina para reducir las reacciones adversas de neurotoxicidad **(BIII)**.

5.3.3.1 Consideraciones importantes para la administración del tratamiento antituberculosis en personas coinfectadas con VIH/TB:

- En individuos con CD4+ <100 cel/mm<sup>3</sup> se prefiere la administración diaria durante la fase inicial del tratamiento (7 días/sem durante 56 dosis ó 5 días/sem por 40 dosis) **(AII)**, y en por lo menos 3-5 dosis semanales directamente observadas en la fase de sostén **(AIII)**<sup>194</sup>.
- Para sujetos con  $\geq 100$  cel/mm<sup>3</sup>, la administración de la fase inicial en 3 dosis semanales **(BII)**, y continuar la etapa de sostén con dos dosis/sem parece ser suficiente **(CIII)194**.
- La dosis una vez por semana con rifapentina+isoniazida no debe ser ofrecida en personas coinfectadas con VIH/TB **(EI)194**.

### 5.3.4 Tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR) en VIH

La TB-MDR es una forma específica de tuberculosis drogorresistente. Se manifiesta cuando las bacterias causantes de la tuberculosis son resistentes por lo menos a la isoniazida y a la rifampicina, los dos medicamentos antituberculosos más potentes. La TB-XDR presenta resistencia a dichos medicamentos, mas a todos los tipos de fluoroquinolonas y a por lo menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina). La TB-MDR se asocia a un riesgo mayor de fracaso terapéutico en

pacientes que adquieren la infección con cepas MDR ó en quien ya ha fracasado a un tratamiento previo<sup>195</sup>. Estos casos deben ser valorados por el Comité de Resistencia de Tuberculosis correspondiente y el tratamiento debe seguir las guías de fármacoresistencia para esta enfermedad **(AII)**, de la misma manera deberán ser referidas todas aquellas personas que curse con recaída de la tuberculosis o en quienes exista historia de abandonos múltiples **(CIII)16**. La terapia para TB-MDR y XDR debe ser optimizada con fármacos antituberculosis de segunda línea a los que se confirme susceptibilidad microbiológica, durante un periodo no menor de 24 meses y bajo estricta supervisión de un médico especializado en el tratamiento de tuberculosis drogorresistente **(CIII)**<sup>196</sup>.

### 5.3.5 Respuesta de los co-infectados por VIH/TB al tratamiento de TB

En general, la frecuencia de recurrencia después de completar un curso de quimioterapia es más alta en personas que viven con el VIH/SIDA. Algunas observaciones recientes sugieren que 9 meses de tratamiento podrían reducir el riesgo de recaída comparado con el esquema convencional de 6 meses<sup>197,198,199</sup>. Sin embargo, otros varios estudios indican una satisfactoria respuesta a seis meses de tratamiento para tuberculosis basado en rifampicina **(AII)**, por lo que habría que esperar resultados de estudios comparativos aleatorizados en desarrollo para modificar las recomendaciones de tratamiento actuales.

### 5.3.6 Recomendaciones para el inicio del TARAA en personas coinfectadas por VIH/TB

Enseguida se concentran algunas consideraciones para programar el inicio o ajustar el TARAA en personas con VIH y TB activa:

1. En personas que viven con el VIH/SIDA y TB activa la prioridad inmediata es tratar la TB **(AI)**.
2. Aún no se ha establecido el momento óptimo para iniciar el TARAA en personas con TBA previamente vírgenes a los ARV's. Actualmente se recomienda retrasar ésta terapia de 2 a 8 semanas después de comenzar el tratamiento de la TB **(BII)**, para reducir la probabilidad de efectos adversos del tratamiento, interacciones farmacológicas y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, que son las complicaciones más frecuentes del tratamiento conjunto de la TBA y el VIH<sup>200</sup>.
3. En personas inmunocomprometidas con CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup>, el inicio del TARAA unos pocos días o semanas después del tratamiento antituberculosis reduce el riesgo de complicaciones oportunistas y muerte, de acuerdo a lo anterior algunos autores sugieren utilizar la siguiente escala de acuerdo al juicio del clínico **(CII)7**,<sup>201,202</sup>:
  - CD4 < 100 cel/mm<sup>3</sup>: inicio después de 2 sem
  - CD4 100-200: inicio después de 8 sem
  - CD4 200-350: inicio después de 8 sem
  - CD4 >350: inicio después de 8 a 24 sem
4. Una vez que se ha tomado la decisión de iniciar TARAA, éste debe incluir 2 INTR+INNTR, debido al riesgo de hepatotoxicidad e interacciones farmacológicas de los ARV con la rifampicina (en México no se encuentra disponible la rifabutina). Idealmente el tratamiento se basará en efavirenz (ej. TDF+FTC+EFV) **(AIII)**. Otras alternativas subóptimas y temporales serían esquemas de 3 ó 4 INTR (ej. AZT+3TC+ABC; AZT+3TC+TNF ó AZT,3TC,ABC,TNF) **(DIII)**, exclusivamente para

casos sin experiencia previa a ARV en los que se encuentren contraindicados el EFV y la NVP<sup>7,39,203,204</sup>.

5. La rifampicina estimula la actividad de la enzima hepática citocromo P450 que metaboliza a los IP, ITRNN de 1ra y 2da generación, maraviroc, y raltegravir (ver **Tabla 6**). Ésto conlleva a la reducción de los niveles plasmáticos de estos ARV y también altera los de esta rifampicina. No obstante, la administración de la rifampicina es prioritaria para la eficacia del tratamiento antituberculosis y siempre debe ser incluida, a menos de que exista la posibilidad de sustituirla por rifabutina **(AII)**<sup>205,206,207,208</sup>.
6. Para aquellos casos en que el paciente ya se encuentra recibiendo TARAA al momento del diagnóstico de TBA, se debe evaluar el ajuste de la terapia en caso de que el régimen indicado presente interacciones farmacológicas potenciales con el tratamiento antituberculosis **(AIII)7**.
7. Actualmente no se recomienda la administración simultánea de rifampicina+IP reforzados o no reforzados. La coadministración reduce significativamente los niveles de los IP facilitando la falla viral del TARAA e incrementa el riesgo de hepatotoxicidad farmacológica **(EII)**<sup>209,210,211</sup>.
8. Esquemas "hiperreforzados" con 2INTR+saquinavir/ritonavir (400/400 mg dos veces al día) **(EII)**<sup>212</sup>, o lopinavir/ritonavir (400/400) **(DIII)** con dosis mayores de ritonavir bid, pueden ser útiles en pacientes con mutaciones de resistencia a INTR e INNTR que requieren la coadministración de rifampicina. Sin embargo, estos esquemas pueden causar intolerancia gastrointestinal o hepatitis farmacológica. Los individuos que los reciben deben ser monitoreados estrechamente, o bien, valorar la sustitución transitoria del IP por enfuvirtide **(CIII)**<sup>213,214,215</sup>.

### **5.3.7 Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI)**

Del 8 al 43% de los sujetos coinfectados con VIH/TB pueden presentar exacerbación de los síntomas, signos o manifestaciones radiográficas de TB después de comenzar el tratamiento anti tuberculosis o el TARAA<sup>216</sup>. Esta reacción ocurre dentro de los primeros 3 meses en la mayoría de los casos, y es más frecuente cuando la persona tiene menos de 50 linfocitos CD4, que presentan una concentración elevada de antígenos al inicio de la terapia o que comienzan el TARAA con una diferencia menor a 30 días de iniciado el tratamiento antituberculosis. Los signos/síntomas más frecuentes de reconstitución inmune son fiebre, linfadenopatía, lesiones en SNC y empeoramiento de los infiltrados pulmonares/derrame en la radiografía de tórax<sup>200,217,218,219</sup>. Este diagnóstico presupone una evaluación cuidadosa que excluya otras etiologías, especialmente falla al tratamiento de TB. El SIRI puede contribuir al incremento en la mortalidad durante los primeros meses del TARAA.

El SIRI no es indicación para suspender el TARAA en casos leves y moderados, en general los síntomas pueden responder al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos **(AII)**, y cuando la reacción es grave, se recomienda la administración de prednisona 1 mg/kg durante 1-4 sem y posteriormente dosis de reducción **(BIII)219**<sup>220,221</sup>.

### **5.3.8 Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con VIH y TB latente**

Una vez adquirida la tuberculosis, las personas que viven con el VIH/SIDA tienen un riesgo acumulado de presentar TB activa de hasta un 50%, y un riesgo anual de reactivación del 10%. El diagnóstico y tratamiento oportunos son necesarios para mejorar el pronóstico de

los individuos coinfectados y reducir el riesgo de transmisión. El tratamiento de la tuberculosis latente (LTBI) es efectivo para reducir la incidencia de TB en poblaciones con riesgo moderado y alto de TBA **(BIII)**<sup>222,223,224</sup>.

Una vez que se ha descartado TB activa, las personas con infección por VIH y diagnóstico de LTBI deberán recibir isoniazida+piridoxina diariamente **(AII)** o dos veces a la semana **(BII)** durante 9 meses<sup>225,226</sup>. Este tratamiento también debe ofrecerse en los casos en los que las pruebas diagnósticas de LTBI son negativas pero se ha confirmado contacto con una persona infectada de TB pulmonar o cuando existe evidencia radiográfica de enfermedad activa (ej. nódulo pulmonar, engrosamiento pleural) **(AII)**. En la **Tabla XXX** se concentran los abordajes diagnósticos de LTBI y recomendaciones para el seguimiento.

Esquemas de tratamiento alternativos, como rifampicina+pirazinamida se han asociado a una frecuencia mayor de efectos adversos (hepatotoxicidad), por lo que actualmente no se recomiendan **(DI)**. La monoterapia con rifampicina o rifabutina (no disponible en México) durante 4 meses es otra alternativa para las personas que no pueden tomar INH o que han estado expuestos a un caso índice INH-resistente conocido **(BIII)**; no obstante, debe considerarse cuidadosamente la decisión de recurrir a un régimen que contenga una rifamicina debido a las posibles interacciones medicamentosas que ésta ocasione en el régimen de TAAA194,<sup>225,226</sup>.

El tratamiento de LTBI con uno o dos fármacos que no sean INH, RIF, o rifabutina para personas expuestas a TB resistente a INH y/o RIF, debe basarse en el riesgo relativo de exposición a grandes concentraciones de organismos resistentes y acordarse con las autoridades de salud pública **(AII)**. Se recomienda administrar el tratamiento bajo observación directa a individuos con regímenes de dosificación intermitente **(AI)** a fin de maximizar las tasas de terminación de régimen<sup>225,226</sup>.

### **5.3.9 Necesidad de reducir la transmisión de TB nosocomial**

Los sujetos bacilíferos deben ser aislados para evitar la transmisión de la tuberculosis en clínicas, hospitales y la comunidad. Idealmente en cuartos de presión negativa o por lo menos, con el uso de cubrebocas con factor de protección N-95 **(AII)16**. No debe olvidarse el estudio de contactos para descartar la presencia de otros individuos con infección activa o latente en el círculo social del caso índice **(AIII)16**.

### **5.3.10 Consentimiento informado para prueba de VIH en personas infectadas por TB**

Siempre debe descartarse la tuberculosis en sujetos diagnosticados con la infección por VIH, y de la misma forma, es imperativo solicitar pruebas serológicas anti VIH previo consentimiento informado por escrito a todos aquellos individuos con diagnóstico de TBA **(AII)16**. Esta práctica ofrece los siguientes beneficios:

- Detección y tratamiento oportuno de la iVIH,
- Prevención y tratamiento de otras infecciones asociadas
- Evitar efectos adversos del tratamiento
- Optimizar el pronóstico

## 5.4 El VIH y las otras infecciones de transmisión sexual

Las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) son un grupo de padecimientos que se adquieren, la mayoría de las veces, por contacto sexual. Actualmente conforman las infecciones más frecuentes de declaración obligatoria en la mayor parte de los países, incluyendo México, con incidencia y prevalencia variable que depende de factores como: raza, nivel socioeconómico, educación, cultura, etc. Se conocen aproximadamente 23 agentes etiológicos implicados en la transmisión sexual causantes de más de 50 síndromes que define un cuadro clínico.

La población más afectada por ITS la constituyen hombres y mujeres en edad sexualmente activa con prácticas sexuales no protegidas, y recién nacidos de madres portadoras de alguna ITS/VIH.

Las infecciones de transmisión sexual, además de actuar como cofactores en la adquisición de la infección por VIH, alteran la historia natural de la infección y la respuesta a la terapéutica.

La frecuencia de infección por VIH en personas con ITS de tipo ulcerativo se incrementa de dos a diez veces cuando se compara con la población general y da presentaciones clínicas atípicas.

Over y Piot refiere que curar o prevenir 100 casos de sífilis evitará 1,200 nuevas infecciones por VIH en un periodo de diez años.

Actualmente existen dos tipos de abordaje para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, el sindrómico y el etiológico.

*El manejo sindromático:*

### **Tabla 35**

- Engloba las ITS de acuerdo con los síntomas más comunes entre ellas.
- Es necesario conocer la prevalencia de las ITS en la región.
- No se necesita personal médico altamente capacitado, pero sí entrenado.
- No es necesario tener un laboratorio para su estudio.

*El manejo etiológico:*

### **Tabla 36**

- Es importante conocer la fisiopatología de cada una de las ITS.
- Permite tener un mejor conocimiento de la enfermedad en la región.
- Es necesario personal capacitado en microbiología, enfermedades infecciosas.
- Es necesario contar con un laboratorio completo para su estudio.

Si bien es cierto, en la mayoría de los casos, que el cuadro clínico se presenta igual en las personas con el VIH y en aquellas que no lo tienen, la remisión de los síntomas puede retardarse aún con el mejor tratamiento, por lo que será necesario evaluar al paciente hasta estar seguros de que ha llegado a la curación. En algunas enfermedades, como la sífilis, el seguimiento con pruebas treponémicas nos garantizara que han llegado a la curación. En el

caso del abordaje sindromático, como es conocido, deberán remitirse al siguiente nivel de atención para una investigación con mayores recursos.

Es necesario evaluar a todas las personas que se detecten de primera vez el VIH y realizar un interrogatorio y exploración dirigido en síntomas específicos de las principales ITS, y evaluar los estudios sexológicos y/o cultivos vigentes y disponibles, o remitir al siguiente nivel de atención para estudio.

Es indispensable una vez establecido el diagnóstico de VIH y/o ITS en todos los usuarios:

- Ofrecimiento de las pruebas de VIH e ITS, dependiendo el caso, para la prevención y control de las mismas, previa consejería.
- Realizar estudio de los contactos debido a que son enfermedades sobre las que se debe hacer vigilancia epidemiológica, previo consentimiento de los pacientes.
- Realizar intervenciones de prevención secundaria en las personas que ya tienen el diagnóstico y en aquellas que ya toman terapia antirretroviral, ya que tener prácticas sexuales no protegidas favorece reinfecciones y/o la adquisición de otras ITS.
- Sensibilizar al personal médico, paramédico y sociedad en general de la conveniencia de detectar oportunamente el VIH y las ITS, así como de su control.

#### **5.4 El VIH y las otras infecciones de transmisión sexual**

Las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) son un grupo de padecimientos que se adquieren, la mayoría de las veces, por contacto sexual. Actualmente conforman las infecciones más frecuentes de declaración obligatoria en la mayor parte de los países, incluyendo México, con incidencia y prevalencia variable que depende de factores como: raza, nivel socioeconómico, educación, cultura, etc. Se conocen aproximadamente 23 agentes etiológicos implicados en la transmisión sexual causantes de más de 50 síndromes que define un cuadro clínico.

La población más afectada por ITS la constituyen hombres y mujeres en edad sexualmente activa con prácticas sexuales no protegidas, y recién nacidos de madres portadoras de alguna ITS/VIH.

Las infecciones de transmisión sexual, además de actuar como cofactores en la adquisición de la infección por VIH, alteran la historia natural de la infección y la respuesta a la terapéutica.

La frecuencia de infección por VIH en personas con ITS de tipo ulcerativo se incrementa de dos a diez veces cuando se compara con la población general y da presentaciones clínicas atípicas.

Over y Piot refiere que curar o prevenir 100 casos de sífilis evitará 1,200 nuevas infecciones por VIH en un periodo de diez años.

Actualmente existen dos tipos de abordaje para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, el sindrómico y el etiológico.

*El manejo sindromático:*

**Tabla 37**

- Engloba las ITS de acuerdo con los síntomas más comunes entre ellas.
- Es necesario conocer la prevalencia de las ITS en la región.
- No se necesita personal médico altamente capacitado, pero sí entrenado.
- No es necesario tener un laboratorio para su estudio.

*El manejo etiológico:*

**Tabla 38, tabla 39**

- Es importante conocer la fisiopatología de cada una de las ITS.
- Permite tener un mejor conocimiento de la enfermedad en la región.
- Es necesario personal capacitado en microbiología, enfermedades infecciosas.
- Es necesario contar con un laboratorio completo para su estudio.

Si bien es cierto, en la mayoría de los casos, que el cuadro clínico se presenta igual en las personas con el VIH y en aquellas que no lo tienen, la remisión de los síntomas puede retardarse aún con el mejor tratamiento, por lo que será necesario evaluar al paciente hasta estar seguros de que ha llegado a la curación. En algunas enfermedades, como la sífilis, el seguimiento con pruebas treponémicas nos garantizara que han llegado a la curación. En el caso del abordaje sindromático, como es conocido, deberán remitirse al siguiente nivel de atención para una investigación con mayores recursos.

Es necesario evaluar a todas las personas que se detecten de primera vez el VIH y realizar un interrogatorio y exploración dirigido en síntomas específicos de las principales ITS, y evaluar los estudios sexológicos y/o cultivos vigentes y disponibles, o remitir al siguiente nivel de atención para estudio.

Es indispensable una vez establecido el diagnóstico de VIH y/o ITS en todos los usuarios:

- Ofrecimiento de las pruebas de VIH e ITS, dependiendo el caso, para la prevención y control de las mismas, previa consejería.
- Realizar estudio de los contactos debido a que son enfermedades sobre las que se debe hacer vigilancia epidemiológica, previo consentimiento de los pacientes.
- Realizar intervenciones de prevención secundaria en las personas que ya tienen el diagnóstico y en aquellas que ya toman terapia antirretroviral, ya que tener prácticas sexuales no protegidas favorece reinfecciones y/o la adquisición de otras ITS.
- Sensibilizar al personal médico, paramédico y sociedad en general de la conveniencia de detectar oportunamente el VIH y las ITS, así como de su control.

## **6.0 DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR EL VIH.**

### **Introducción.**

Establecer el diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en forma adecuada, es el primer requisito para realizar una serie de intervenciones para evitar la diseminación de esta infección.

El realizar pruebas de detección en la actualidad tiene una relevancia diferente a la década pasada, considerando que la incorporación del tratamiento ARV a la atención de las personas con VIH permite ofrecer una mejor calidad de vida y sobrevida a los detectados oportunamente.

Los tres principales objetivos de las pruebas de detección del VIH son:

- El diagnóstico de la infección por VIH; que siempre debe estar acompañado de adecuada consejería.
- La vigilancia centinela con fines epidemiológicos.
- Garantizar la seguridad de sangre y sus derivados con fines transfusionales.

El diagnóstico de la infección por VIH generalmente se realiza por métodos indirectos, demostrando la presencia de anticuerpos específicos al virus. Si bien el diagnóstico en la mayoría de los casos se realiza utilizando pruebas que detecten anticuerpos, también pueden utilizarse métodos directos, como lo son la demostración del virus por medio de cultivos virales, midiendo antígenos virales o detección del genoma viral.

### **Selección de la muestra.**

#### Suero y plasma

Se pueden usar muestras de suero o plasma para las pruebas convencionales y rápidas de detección del VIH y pruebas de confirmación. Sin embargo, ello requiere la extracción de sangre por punción venosa con el uso de jeringas y tubos de recolección estériles ( Vrg. Tubos al vacío ó vacutainers), además, será necesario centrifugar la sangre total para separar el suero y el plasma de los eritrocitos.

#### Sangre total por punción dactilar

Para el caso de las pruebas rápidas, la mayoría funcionan con muestras de sangre total obtenidas por punción dactilar. Este tipo de muestra se puede obtener con facilidad, no necesita de ningún equipo sofisticado y lo puede extraer cualquier miembro del personal debidamente capacitado. Además, se reduce el riesgo de infección para el personal puesto que no se emplean agujas y son mínimos los desechos por eliminar.

#### Fluido oral y otros fluidos

En la actualidad existen pruebas rápidas que utilizan otros líquidos corporales para la detección del VIH, como el fluido oral, la orina, no todas están disponibles en México, y en su mayoría se utiliza como pruebas de tamizaje.

## **Métodos utilizados.**

Para el diagnóstico de VIH se pueden usar métodos directos e indirectos entre los que destacan los siguientes:

Métodos indirectos:

- Ensayos inmunoenzimáticos (EIA, mejor conocido como ELISA)
- Inmunolectrotransferencia (Western blot)

Métodos directos:

- Detección de antígeno p24
- Cultivo viral
- Detección de ácidos nucleicos (Carga viral o ADN proviral)

La sensibilidad y la especificidad de una prueba son los dos principales factores que determinan la exactitud de ésta en establecer una distinción entre quienes tienen o no la infección por VIH. Será fundamental que las pruebas que se utilicen en los algoritmos tengan una sensibilidad de por lo menos el 99% y una especificidad de al menos el 98%[], certificado por el laboratorio nacional de referencia.

## **Diagnóstico por medio de anticuerpos.**

El diagnóstico del VIH se realiza a través de la detección de anticuerpos contra el VIH, utilizando métodos inmunoenzimáticos (EIA, tanto en su versión convencional como en las pruebas rápidas), Western blot. En la actualidad, los ensayos recomendados deben tener la capacidad de detectar antígenos para el VIH-1 y VIH-2 (tercera y cuarta generación).

Las pruebas inmunoenzimáticas (EIA) o de ELISA, se han considerado pruebas de tamizaje que utilizan antígenos del virus elaborados por ingeniería genética, se realizan en equipos automatizados, en los cuales los resultados se obtienen en un lapso de 6-48 hrs. El resultado de estas pruebas puede ser reactivo o no reactivo, en caso de ser reactivas requieren una prueba confirmatoria.

Las pruebas rápidas de detección del VIH también detectan anticuerpos, utilizando técnicas como Inmuncromatografía o aglutinación en partículas de látex. Dependiendo de la especificación del tipo de prueba utilizada, pueden detectar la presencia de anticuerpos en sangre total, suero, saliva u otros líquidos corporales. Al igual que las pruebas de EIA deben ser confirmadas.

La prueba de Western blot o Inmunolectrotransferencia detecta anticuerpos contra proteínas estructurales del VIH, y son utilizadas para confirmar el diagnóstico.

## **Diagnóstico por medio de ácidos nucleicos.**

El diagnóstico por métodos de biología molecular se puede realizar en base a: la detección de ARN viral ó ADN proviral.

## **Población en la que debe realizarse la prueba.**

En la actualidad se recomienda realizar pruebas de detección de la infección por VIH a cualquier persona que lo solicite, aquellos casos en los que el clínico la considere necesario. En las siguientes poblaciones es particularmente importante enfatizar la realización de la prueba:

- Hombres y mujeres que tengan relaciones sexuales sin protección y/o con varias parejas sexuales.
- Mujeres que deseen embarazarse, embarazadas y/o durante la labor del parto.
- Personas con alguna enfermedad definitoria de SIDA.
- Personas con antecedentes de transfusión antes de 1987.
- Personal de salud que haya sufrido lesiones de riesgo con instrumentos punzocortantes durante su actividad laboral (véase capítulo 2.10).
- Víctimas de violencia sexual.
- Parejas de personas con VIH confirmado o con sospecha del mismo (la confidencialidad no debe ser infringida sin el consentimiento del caso índice).
- Usuarios de drogas.
- Personas que vayan a donar órganos (sangre y tejidos).
- Sujetos con infecciones de transmisión sexual activas o recurrentes.
- Personas con tuberculosis recién diagnosticada o en tratamiento.
- Personas privadas de la libertad.
- Migrantes.
- Indigentes.

En todos los casos es necesario que la persona en la que se realice la prueba para el diagnóstico del VIH reciba consejería que incluya información básica sobre la infección y las pruebas de detección. Todo individuo con capacidades mentales íntegras deberá firmar un consentimiento informado de acuerdo a la normatividad vigente, en sujetos con capacidades diferentes y menores de edad el consentimiento será autorizado por el representante legal.

## **Selección del algoritmo**

La Organización Mundial de la Salud y ONUSIDA recomiendan 3 puntos para elegir el algoritmo:

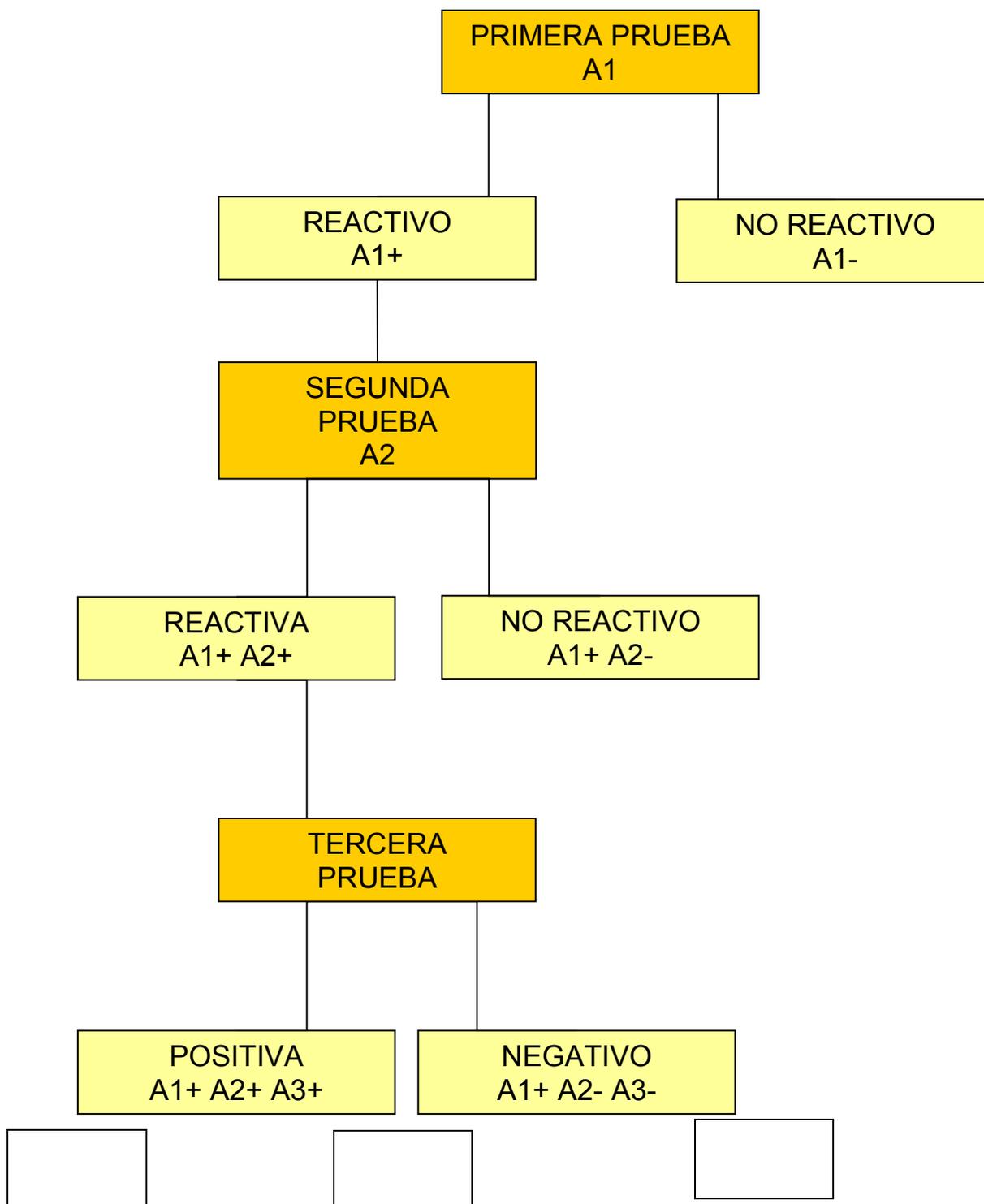
- 1) Objetivo de la prueba
- 2) Sensibilidad y especificidad de las pruebas
- 3) Prevalencia del VIH en la población.

Utilizando estos componentes se intenta optimizar la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas.

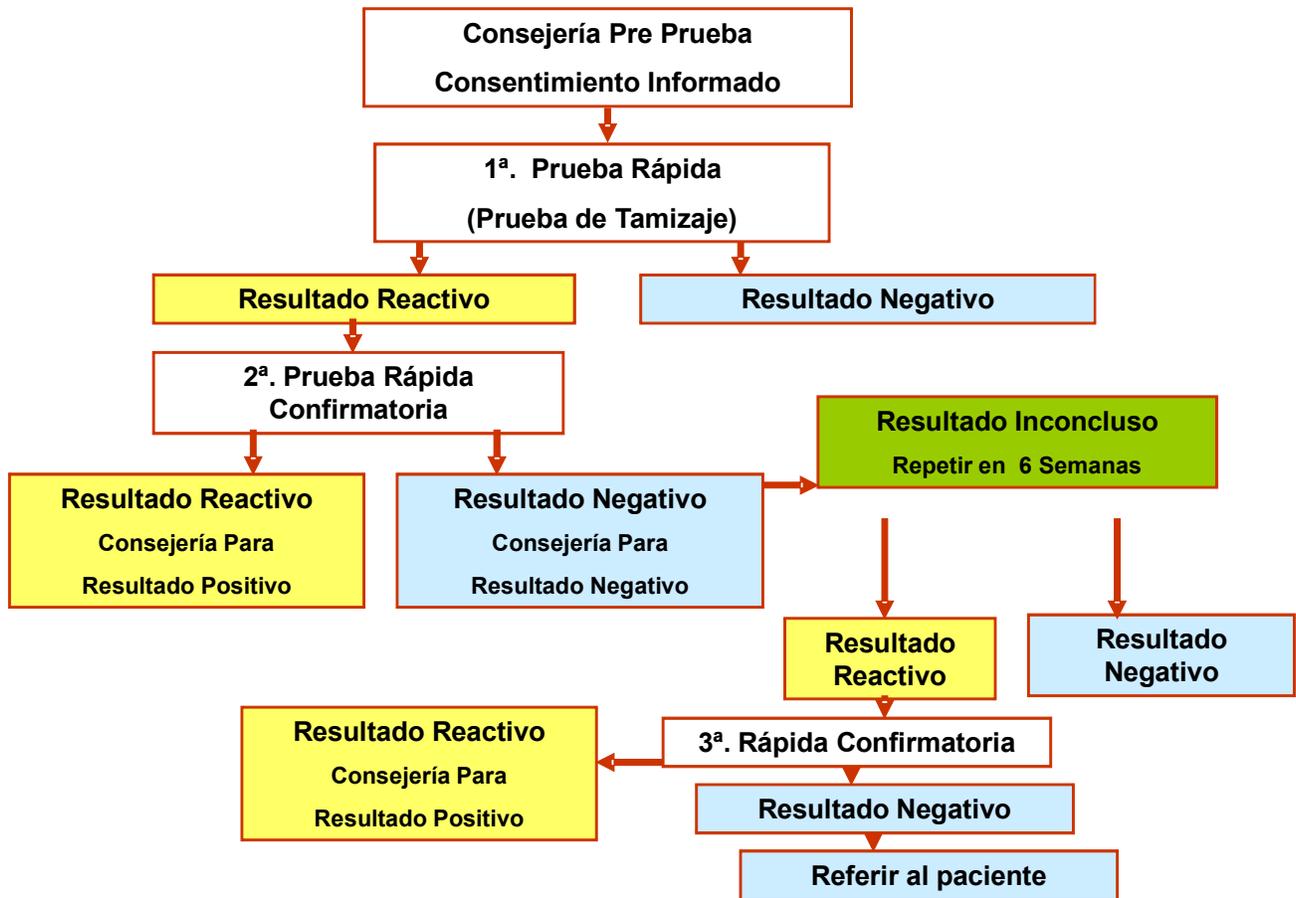
Cuando la prevalencia es menor o igual al 10%, en la población general se requieren de 3 pruebas reactivas para establecer el diagnóstico de infección por VIH.

# DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR EL VIH.

## ALGORITMO DIAGNOSTICO



## ALGORITMO DIAGNOSTICO UTILIZANDO PRUEBAS RAPIDAS



**Tabla 1. Recomendaciones generales para el abordaje clínico inicial de personas que viven con VIH/SIDA.**

Tabla 2

Historia clínica	Estudios de laboratorio basales	Comentarios
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <i>Interrogatorio</i></li> <li>• Información específica de la infección por VIH/SIDA</li> <li>• Antecedentes</li> <li>• Medicamentos</li> <li>• Identificación de vía de transmisión</li> <li>• Abuso de sustancias</li> <li>• Identificación de prácticas sexuales</li> <li>• Historia social</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <i>Serologías estándar para el diagnóstico de infección por VIH.</i></li> <li>❖ <i>Biometría hemática completa.</i></li> <li>❖ <i>Conteo de CD4+.</i></li> <li>❖ <i>Carga viral RNA de VIH.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ <b>Asegúrese de confirmar el diagnóstico con copia de resultados previos o nuevos estudios.</b></li> <li>⇒ <b>Basal y en intervalos de 4-6 meses durante el seguimiento. Aumente la frecuencia si espera trastornos por el uso de drogas específicas o IO.</b></li> <li>⇒ <b>Repita cada 4-6 meses</b></li> <li>⇒ <b>Repita cada 4-6 meses o más frecuentemente para confirmar la eficacia del tratamiento después de iniciar el TARAA.</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <i>Exploración física</i></li> <li>• Signos vitales, peso, talla</li> <li>• Piel</li> <li>• Examen de retina</li> <li>• Orofaringe</li> <li>• Cardiopulmonar</li> <li>• Nódulos linfáticos y abdomen</li> <li>• Neurológica</li> <li>• Genital y rectal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <i>Electrolitos, creatinina, BUN, ALT, AST, bilirrubinas, albúmina, fosfatasa alcalina, EGO.</i></li> <li>+ ❖ <i>Glucosa en ayuno y perfil de lípidos completo.</i></li> <li>❖ <i>Citología cervicouterina</i></li> <li>❖ <i>PPD</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ <b>Repita anualmente o más frecuentemente con anomalías.</b></li> <li>+ ⇒ <b>Repita a los 6 meses de iniciar TARAA y luego anualmente con resultados normales.</b></li> <li>⇒ <b>Repita a los 6 meses de iniciar TARAA y luego anualmente con resultados normales sin factores de riesgo para cáncer cervicouterino.</b></li> <li>⇒ <b>Repita a los 6 meses de iniciar TARAA si el estudio inicial fue negativo, o si el conteo de CD4+ aumenta a &gt;200 cel/mm<sup>3</sup>.</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <i>Ag. sVHB, Ac. anticoreVHB, Ac. antiVHC</i></li> <li>❖ <i>VDRL o RPR</i></li> <li>❖ <i>IgG anti Toxoplasma</i></li> <li>❖ <i>Tele de tórax</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ <b>Identifique candidatos para la vacuna anti VHB, repita la serología anti-VHB y anti-VHC anualmente en sujetos con prácticas de alto riesgo.</b></li> <li>⇒ <b>Repita anualmente en individuos sexualmente activos con resultado previo negativo, o cada 6 meses en sujetos con prácticas de alto riesgo.</b></li> <li>⇒ <b>Repita en caso de resultados negativos y datos clínicos sugestivos.</b></li> <li>⇒ <b>Búsqueda intencionada de nódulos pulmonares y alteraciones pleurales.</b></li> </ul>

**ARV disponibles en México**  
**INHIBIDORES DE LA TRASCRIPTASA REVERSA ANÁLOGOS A NUCLEÓSIDOS (ITRAN)**

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL/ PRESENTACION	POSOLOGÍA	NÚMERO DE TABLETAS/DIA	Categoría durante el embarazo**
Abacavir (ABC)	Ziagenavir Tabs 300 mg	300 mg c/12 hr VO	2	C
Didanosina EC (ddI EC) (capa entérica)	Videx EC Tabs 250 y 400 mg	>60 kg 400 mg c/24 hr VO	1	B
		<60 kg 250 mg c/24 hr VO	1	
Didanosina Tabletas (ddI)	Tabletas masticables 100 mg	>60 kg 200 mg c/12 hr VO <60 kg 125 mg c/12 hr VO	4 2.5	
Emtricitabina (FTC)	Emtriva Caps 200 mg	200 mg c/24 hr VO	1	B
Lamivudina (3TC)	3TC Tabs 150 mg	150 mg c/12 hr VO	2	C
Estavudina* (d4T)	Zerit Caps 15 y 40 mg	>60 kg 40 mg c/12 hr VO	2	C
		<60 kg 30 mg c/12 hr VO	4	
Tenofovir (TDF) &	Viread Tabs 300 mg	300 mg VO c/24 hs	1	B
Zidovudina (ZDV)*	Retrovir Cap 100 y 250 mg	200 mg c/ 8 hr VO ó 250-300 mg c/12 hr VO	2-6	C
Combinaciones en tableta única				
ZDV + 3TC	Combivir	300 mg/150 mg c/12 hr VO	2	C
ABC + 3TC	Kivexa	600/300 mg c/24 hr VO	1	C
TDF + FTC	Truvada	300/200 mg c/24 hr VO	1	B
ZDV+3TC+ABC	Trizivir	300/150/300 mg c/12 hr VO	2	C

\*Disponibles como genérico intercambiable u otra marca. \*\* Categoría de uso de drogas durante el embarazo: A. Estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas no han mostrado un incremento en el riesgo de anomalías fetales; B. Estudios en animales no han revelado evidencia de daño fetal, sin embargo, no existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas, ó los estudios en animales han demostrado algún efecto adverso, pero estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas han fracasado en demostrar dicho riesgo; C. Estudios en animales han demostrado algún efecto adverso y no existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas, ó no se han realizado estudios bien controlados en mujeres embarazadas ni en animales; D. Existe evidencia de estudios bien controlados u observaciones en mujeres embarazadas de riesgo fetal. Sin embargo, los beneficios de la terapia pudieran superar al riesgo potencial; y X. Existe evidencia de estudios bien controlados u observaciones en animales ó mujeres embarazadas de anomalías fetales. El uso del producto se encuentra CONTRAINDICADO en mujeres que están o pudieran estar embarazadas.

& Análogo nucleótido (Tenofovir).

**INHIBIDORES DE LA TRASCRIPTASA REVERSA NO NUCLEÓSIDOS (ITRNN)**

<b>NOMBRE GENÉRICO</b>	<b>NOMBRE COMERCIAL/ PRESENTACION</b>	<b>POSOLOGÍA</b>	<b>NÚMERO DE TABLETAS/DÍA</b>	<b>Categoría durante el embarazo ****</b>
Efavirenz	Stocrin Tab 600 mg	600 mg c/24 hr VO	1-3	D
Nevirapina	Viramune Tab 200 mg	200 mg c/12 hr VO*	2	B
Etravirina	Tab 100 mg	200 mg c 12 hr VO	4	B

#### **INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)**

<b>NOMBRE GENÉRICO</b>	<b>NOMBRE COMERCIAL/ PRESENTACION</b>	<b>POSOLOGÍA</b>	<b>NÚMERO DE TABLETAS**</b>	<b>Categoría durante el embarazo ****</b>
Atazanavir	Reyataz Cap 150 y 300 mg	300 mg + 100 mg de ritonavir c/24 hr VO	2-3	B
Darunavir	Prezista Tab 300 mg	600 mg/100 mg de ritonavir c/12 hr VO	6	B
Fosamprenavir	Telzer Tab 700 mg	700mg VO + 100 mg ritonavir c/12 hr VO	4	C
Indinavir	Crixivan Cap 400 mg	800 mg c/12 hr + 100 mg ritonavir c/12 hr VO	6	C
Lopinavir/Ritonavir	Kaletra Tabs 200/50 mg	400 mg/100 mg c/12 hr VO	4	C
Ritonavir	Norvir Cap 100 mg	Solo usado como reforzamiento de otros IP a razón de 100-400 mg VO (dosis dependiente del IP que acompaña)	1-4	B
Saquinavir***	Invirase Tab 500 mg	1,000 mg + 100 mg ritonavir c/12 hr VO	6	B
Tipranavir	Aptivus Cap 250 mg	500 mg + 200 mg ritonavir c/12 hr VO	8	C

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

\*\* El número de tabletas hace referencia al total incluyendo Ritonavir.

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

\*\*\*\* Categoría de uso de drogas durante el embarazo: A. Estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas no han mostrado un incremento en el riesgo de anomalías fetales; B. Estudios en animales no han revelado evidencia de daño fetal, sin embargo, no existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas, ó los estudios en animales han demostrado algún efecto adverso, pero estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas han fracasado en demostrar dicho riesgo; C. Estudios en animales han demostrado algún efecto adverso y no existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas, ó no se han realizado estudios bien controlados en mujeres embarazadas ni en animales; D. Existe evidencia de estudios bien controlados u observaciones en mujeres embarazadas de riesgo fetal. Sin embargo, los beneficios de la terapia pudieran superar al riesgo potencial; y X. Existe evidencia de estudios bien controlados u observaciones en animales ó mujeres embarazadas de anomalías fetales. El uso del producto se encuentra CONTRAINDICADO en mujeres que están o pudieran estar embarazadas.

#### **INHIBIDORES DE LA ENTRADA**

(IE)

<b>NOMBRE GENÉRICO</b>	<b>NOMBRE COMERCIAL /PRESENTACION</b>	<b>POSOLOGÍA</b>	<b>NÚMERO DE APLICACIONES*</b>	<b>Categoría durante el embarazo*</b>
T-20 Enfuvirtida	Fuzeon Amp 90 mg/ml	90 mg SC c/12 hr	2	B
Maraviroc	Celsentri Tab 150 y 300 mg	300 mg VO c 12 h coadministrado con INTR, tipranavir, enfuvirtida o nevirapina; 150 mg VO c 12 h con inhibidores de proteasa (excepto tipranavir), o con inhibidores de CYP 3A4 incluyendo rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y la raíz de Sn. Juan (con o sin inductor potente de CYP 3A4 incluyendo ketoconazol, itraconazol, nefazodona, claritromicina y telitromicina); 600 mg VO c 12 h con efavirenz, etravirina o inductores de CYP 3A4 incluyendo ketoconazol, itraconazol, nefazodona, claritromicina y telitromicina (si se utiliza sin inhibidores de CYP 3A4 incluyendo rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y la raíz de Sn. Juan).	De acuerdo a dosis recomendada	B

**INHIBIDORES DE LA INTEGRASA**  
(II)

<b>NOMBRE GENÉRICO</b>	<b>NOMBRE COMERCIAL/PRESENTACION</b>	<b>POSOLOGÍA</b>	<b>NÚMERO DE APLICACIONES*</b>	<b>Categoría durante el embarazo*</b>
Raltegravir	Isentress Tab 400 mg	1 c/ 12 hr VO	2	C

\* Categoría de uso de drogas durante el embarazo: A. Estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas no han mostrado un incremento en el riesgo de anomalías fetales; B. Estudios en animales no han revelado evidencia de daño fetal, sin embargo, no existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas, ó los estudios en animales han demostrado algún efecto adverso, pero estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas han fracasado en demostrar dicho riesgo; C. Estudios en animales han demostrado algún efecto adverso y no existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas, ó no se han realizado estudios bien controlados en mujeres embarazadas ni en animales; D. Existe evidencia de estudios bien controlados u observaciones en mujeres embarazadas de riesgo fetal. Sin embargo, los beneficios de la terapia pudieran superar al riesgo potencial; y X. Existe evidencia de estudios bien controlados u observaciones en animales ó mujeres embarazadas de anomalías fetales. El uso del producto se encuentra CONTRAINDICADO en mujeres que están o pudieran estar embarazadas.

**Tabla 3**

**Uso de ARV en insuficiencia renal, diálisis e insuficiencia hepática**

Antirretroviral	Dosis habitual	Depuración de Creatinina mL/min*	Dosis ajustada	Hemodiálisis	DPCA**	Alteración de la función hepática	
<b>Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa</b>							
Abacavir	300 mg VO BID	-	No existen recomendaciones de ajuste				
Didanosina	400 mg VO QD	30-59	200 mg	125 mg	125 mg	No existen recomendaciones de ajuste	
>60 Kg		10-29	125 mg				
		<10	125 mg				
<60 Kg	250 mg VO QD	30-59	125 mg	75 mg	75 mg	No existen recomendaciones de ajuste	
		10-29	100 mg				
		<10	75 mg				
Emtricitabina	200 mg VO QD	30-49	200 mg c 48 hr	200 mg c 96 hr	200 mg c 96 hr	No existen recomendaciones de ajuste	
			15-29				200 mg c 72 hr
			<15				200 mg c 96 hr
Lamivudina	150 VO BID	30-49	150 mg QD	150 mg DU, continuar 25 mg QD	150 mg DU, continuar 25 mg QD	No existen recomendaciones de ajuste	
			15-29				150 mg DU, continuar 100 mg QD
			5-14				150 mg DU, continuar 50 mg QD
			<5				150 mg DU, continuar 25 mg QD
Estavudina	40 mg VO BID	5-8	20 mg c 12 hr	20 mg c 24 hr	20 mg c 24 hr	No existen recomendaciones de ajuste	
>60 Kg		10-25	20 mg c 24 hr				
<60 Kg	30 mg VO BID	5-8	15 mg c 12 hr	15 mg c 24 hr	15 mg c 24 hr	No existen recomendaciones de ajuste	
		10-25	15 mg c 24 hr				
Tenofovir	300 mg VO QD	30-49	300 mg c 48 hr	300 mg c semana	300 mg c semana	No existen recomendaciones de ajuste	
			10-29				300 mg dos veces a la semana
Tenofovir+emtricitabina	300/200 mg VO QD	30-49	1 tab c 48 hr	No recomendado	No recomendado	No existen recomendaciones de ajuste	
			<30				No recomendado
Zidovudina	300 mg VO BID	<10	100 mg c 8 hr ó 300 mg QD	100 mg c 8 hr ó 300 mg QD	100 mg c 8 hr ó 300 mg QD	No existen recomendaciones de ajuste	

Antirretroviral	Dosis habitual	Depuración de Creatinina mL/min*	Dosis ajustada	Hemodiálisis	DPCA**	Alteración de la función hepática
<b>Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa</b>						
Efavirenz	600 mg VO QD		No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste, use con precaución en pacientes con disfunción hepática
Etravirina	200 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste en Child-Pugh clase A ó B, no existe información en Clase C
Nevirapina	200 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existe información disponible, no utilice en Child-Pugh clase B ó C
<b>Inhibidores de Proteasa</b>						
Atazanavir	ATV 300 mg + RTV 100 mg VO QD		No existen recomendaciones de ajuste	Misma dosis en pacientes vírgenes a TARV, no se recomienda en pacientes experimentados	No existe información disponible	No se recomienda con score Child Pugh >9
Darunavir	DRV 600 mg + RTV 100 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste, use con precaución en pacientes con disfunción hepática
Fosamprenavir	FPV 700 mg + RTV 100 mg VO QD		No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No se recomienda con score Child Pugh >5
Indinavir	IDV 800 mg+RTV 100 mg VO BID		Evite su prescripción	Evite su prescripción	Evite su prescripción	No se recomienda con Child Pugh Clase B ó C
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste, use con precaución en pacientes con disfunción hepática
Nelfinavir	1250 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste, use con precaución en pacientes con disfunción hepática
Ritonavir	100-400 mg/dosis VO de acuerdo a IP acompañante		No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste con Child Pugh Clase A, no existe información en Clase B ó C, use con precaución

Antirretroviral	Dosis habitual	Depuración de Creatinina mL/min*	Dosis ajustada	Hemodiálisis	DPCA**	Alteración de la función hepática
Saquinavir	SQV 1000 mg+RTV 100 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste, use con precaución en pacientes con disfunción hepática
Tipranavir	TPV 500 mg+RTV 100 VO BID		No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No se recomienda con Child Pugh Clase B ó C
<b>Inhibidores de Entrada</b>						
Enfuvirtide	90 mg SC BID		No existen recomendaciones de ajuste			
Maraviroc	La dosis recomendada difiere de acuerdo a los medicamentos concomitantes	<50 mL/min	Evite su prescripción	Evite su prescripción	Evite su prescripción	No existen recomendaciones de ajuste, use con precaución en pacientes con disfunción hepática
<b>Inhibidores de Integrasa</b>						
Raltegravir	400 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste			
Nota: EVITE la prescripción de coformulaciones en personas con insuficiencia renal moderada-grave. * Cálculo de depuración de creatinina, Hombres= [(140-edad en años) x (peso en Kg)]/72 x creatinina sérica; Mujeres= [(140-edad en años) x (peso en Kg) x 0.85]/72 x creatinina sérica. **DPCA: Diálisis peritoneal continua ambulatoria.						

**Tabla 4. Recomendaciones para el inicio de tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes sin historia de exposición previa.**

Datos clínicos	Conteo celular de CD4+ (cel/mm <sup>3</sup> )	Recomendación	Nivel de evidencia*
• Infección retroviral aguda con síntomas moderados-graves o con <6 meses de seroconversión.	• Independiente de las cifras	Referencia a tercer nivel de atención para evaluar manejo protocolizado.	BIII
• Asintomáticos	• >350*	Diferir tratamiento, vigilar cada 4 meses el conteo celular de CD4. Vigile estrechamente a sujetos con edad >55 años, CV >100,000 cop/mL o reducción del conteo celular de CD4 >50-100 cel/mm <sup>3</sup> /año.	BII
	• 200-350	Recomendar inicio de tratamiento.	AII
	• <200	Inicie tratamiento antirretroviral lo antes posible.	AI
• Infección crónica sintomática o presencia de enfermedades definitorias	• Independiente de las cifras	Inicie tratamiento antirretroviral.	AI
• Mujer embarazada	• Independiente de las cifras	En mujeres asintomáticas (refiérase capítulo 4).	AI
• Co-infección con VHB	• Independiente de las cifras	Inicie tratamiento totalmente supresor para VIH y VHB en pacientes con hepatitis viral crónica activa (refiérase capítulo 5.2).	BIII
• Nefropatía asociada a VIH	• Independiente de las cifras	Inicie tratamiento antirretroviral lo antes posible.	AI

\* Actualmente existe la tendencia a considerar el inicio de tratamiento en sujetos con conteos CD4+ entre 350 y 500 cel/mm<sup>3</sup> cuando la CV>100,000 cop/mL o existe una reducción de conteos celulares CD4+ >50-100 cel/mm<sup>3</sup>/año (AII), para mayor detalle refiérase al texto del capítulo. Modificado de: 1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. 2. Panel of the European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV adults in Europe. European AIDS Clinical Society. June, 2008.

**Tabla 5**

## Efectos colaterales/tóxicos relevantes de los ARV

<b>ITRAN</b>							
EFECTOS DE GRUPO: NAUSEA, VÓMITO, ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS, HEPATITIS, ACIDOSIS LÁCTICA CON ESTEATOSIS HEPÁTICA, LIPOATROFIA, TOXICIDAD MITOCONDRIAL (MIOPATÍA Y NEUROPATÍA PERIFÉRICA)							
<b>ARV</b>	<b>CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO</b>						<b>COMENTARIOS</b>
	<b>HEMATOLOGICO</b>	<b>HEPÁTICO</b>	<b>PANCREÁTICO</b>	<b>PIEL</b>	<b>METABÓLICO</b>	<b>NP</b>	
Abacavir (ABC)	+	+++	+	+++	AL	+	Reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal en 2-5% primeras 6 semanas. No re-tratar.
Didanosina (ddI )	+	+++	+++	-	AL	++++	Pancreatitis (más en combinación d4T) Neuropatía periférica es la más común Diarrea, nausea (dependiente de formulación) Pigmentación retiniana y neuritis óptica Más riesgo de AL en embarazada con d4T-ddI
Estavudina (d4T)	+	++++	++++	-	AL	++++	Pancreatitis y neuropatía periférica más con ddI Alteraciones del sueño, manía Debilidad muscular ascendente (rara) Más riesgo de AL en embarazada con d4T-ddI
Lamivudina (3TC)	++	++	+++	++	AL	+++	Bien tolerado Pancreatitis común en niños con enfermedad avanzada Las más comunes son neuropatía periférica, neutropenia y elevación de transaminasas
Zalcitabina (ddC)	+	+++	+++	-	AL	++++	Neuropatía periférica Úlceras orales (estomatitis) Toxicidad potencial con el uso de otros ITRAN
Zidovudina (ZDV)	+++	++	++	+	AL	--	Mielosupresión Anemia, neutropenia Macrocitosis en casi 100% Miopatía en 17% Cardiomiopatía rara Cefalea, insomnio, astenia Coloración azul a negra de uñas

Tenofovir	-	+	-	-	+		Manifestaciones gastrointestinales, toxicidad túbulo intersticial
Emtricitabina	-	+	SD	+	+	-	
<b>ITRNN</b>							
EFECTOS COLATERALES DE GRUPO: RASH Y HEPATITIS							
ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO						COMENTARIOS
	HEMATOLÓGICO	HEPÁTICO	PANCREÁTICO	PIEL	METABÓLICO	SNC	
Efavirenz (EFV)	--	++	--	++++	Incremento Trig y COL	++++	Efectos diversos de SNC, mareos, insomnio, somnolencia, pesadillas, psicosis (1- 2 %), depresión aguda; se resuelven en 2-4 semanas Rash 10% raro grave (menos 1%) Teratogénico en primates Incrementa riesgo de toxicidad hepática en caso de coinfección con hepatitis B o C
Nevirapina (NVP)	--	+++	--	++++	--	+	Rash en hasta 16%, 8% grave (Stevens-Johnson) Hepatitis aguda. Incrementa riesgo de toxicidad hepática en caso de coinfección con hepatitis B o C
<b>IP</b>							
EFECTOS DE GRUPO: RESISTENCIA A INSULINA, HIPERGLICEMIA, DM DE RECIENTE INICIO, HIPERLIPIDEMIA, LIPODISTROFIA (REDISTRIBUCIÓN DE GRASA), AUMENTO DE RIESGO DE SANGRADO EN HEMOFÍLICOS, HEPATITIS, OSTEONECROSIS, OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS							
ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO						COMENTARIOS
	HEMATOLÓGICO	HEPÁTICO	PANCREÁTICO	PIEL	METABÓLICO	SNC	
Amprenavir (APV)	+	+++	--	--	Alt. Lípidos y glucosa	++	Intolerancia GI: náusea, vómito, rash, parestesias orales, depresión SNC
Atazanavir	-	+	--	--	No	--	HiperBb indirecta (Gilbert), favorable perfil de lípidos, no información sobre lipodistrofia, no resistencia a insulina
Indinavir (IDV)	+	++	--	++	Alt. Lípidos Trig, COL y glucosa	--	Nefrolitiasis 4-10%, amerita hidratación Intolerancia GI. Náusea (10-15%), reflujo esofágico 3% Subjetivos: cefalea, astenia, visión borrosa, mareos, rash, sabor metálico, alopecia.

							Distrofia ungueal HiperBb indirecta en 10%
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	+	++	+	++	Alts. Lípidos Trig, glucosa	++	Intolerancia GI: náusea, vómito, diarrea, cefalea y astenia, los mas comunes Sol. oral con 42% alcohol
Nelfinavir (NFV)	+	++	--	+	Alt. Lípidos Trig, COL y glucosa	--	Diarrea común (10-30%), se resuelve en días/ semanas Polvo: contiene fenilalanina (11.2 mgr/gr)
Ritonavir (RTV)	+	+++	--	--	Alt. Lípidos Trig, COL y glucosa	--	Intolerancia GI, náusea, vómito Parestesias, alteraciones del gusto, redistribución de grasa. Lab. incremento de triglicéridos > 200%
Saquinavir (SQV)	+	++	--	+	Alt. Lípidos Trig, COL y glucosa	--	Intolerancia GI: náusea, diarrea (10-20%) y dispepsia Cefalea

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

#### INHIBIDORES DE LA FUSIÓN (IF)

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

**Tabla 6**  
**Fármacos contraindicados con el uso de ARV**

<b>Categoría de droga</b>	<b>calcioBloqueadores de los canales de</b>	<b>Medicamentos de actividad cardíaca</b>	<b>Hipolipemiantes*</b>	<b>Antimicrobianos</b>	<b>Antihistamínicos</b>	<b>Medicamentos de actividad gastrointestinal</b>	<b>Medicamentos de actividad en SNC**</b>	<b>Psicotrópicos***</b>	<b>Vasoconstrictores</b>	<b>Hierbas</b>	<b>Otras</b>
<b>Atazanavir</b>	Bepidil	Ninguno	Lovastatina, rosuvastatina, simvastatina	Rifampicina, rifapentina	Astemizol, terfenadina	Esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, cisaprida	Pimozida	Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	Raiz de San Juan	Etravirina, fluticasona, indinavir, irinotecan, saquinavir, tipranavir, voriconazol
<b>Darunavir/ritonavir</b>	Bepidil	Ninguno	Lovastatina, simvastatina	Rifampicina, rifapentina	Astemizol, terfenadina	Cisaprida	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, pimozida	Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	Raiz de San Juan	Anticonceptivos orales, fluticasona, lopinavir/ritonavir, saquinavir, voriconazol
<b>Fosamprenavir</b>	Bepidril	Ninguno	Atorvastatina, lovastatina, simvastatina	Rifampicina, rifapentina	Astemizol, terfenadina	Cisaprida	Pimozida	Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	Raiz de San Juan	Anticonceptivos orales, etravirina, fluticasona, nevirapina, lopinavir/ritonavir
<b>Indinavir</b>	Ninguno	Amiodarona	Cerivastatina, lovastatina, simvastatina	Rifampicina, rifapentina	Astemizol, terfenadina	Cisaprida	Pimozida, carbamacepina, fenobarbital, fenitoína,	Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	Raiz de San Juan	Atazanavir, efavirenz, emivirina, etravirina
<b>Lopinavir/ritonavir</b>	Ninguno	Flecainida, propafenona	Atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, rosuvastatina,	Rifampicina, rifapentina	Astemizol, terfenadina	Cisaprida	Carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, pimozida	Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	Raiz de San Juan	Anticonceptivos orales, darunavir, disulfiram, fluticasona,

<b>Categoría de droga</b>	<b>calcioBloqueadores de los canales de</b>	<b>Medicamentos de actividad cardíaca</b>	<b>Hipolipemiantes*</b>	<b>Antimicrobianos</b>	<b>Antihistamínicos</b>	<b>Medicamentos de actividad gastrointestinal</b>	<b>Medicamentos de actividad en SNC**</b>	<b>Psicotrópicos***</b>	<b>Vasoconstrictores</b>	<b>Hierbas</b>	<b>Otras</b>
			simvastatina								fosamprenavir, metronidazol, tadalafil, tinidazol, tipranavir, voriconazol
<b>Nelfinavir</b>	Ninguno	Quinidina	Atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina	Rifampicina, rifapentina	Astemizol, terfenadina	Omeprazol, cisaprida	Carbamacepina, fenobarbital, fenotóina, pimozida	Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	Raiz de San Juan	Anticonceptivos orales,
<b>Ritonavir</b>	Bepridil	Amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina	Simvastatina, lovastatina	Rifapentina	Astemizol, terfenadina	Cisaprida	Carbamacepina, Fenitoína, meperidina, pimozida	Alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	Raiz de San Juan	Anticonceptivos orales, alfuzocina, disulfiram, fluticasona, metronidazol, tinidazol, voriconazol
<b>Saquinavir</b>	Ninguno	Ninguno	Atorvastatina, Lovastatina, simvastatina	Rifampicina, rifapentina	Astemizol, terfenadina	Cisaprida	Carbamacepina, fenobarbital, fenotóina, pimozida	Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	Raiz de San Juan	Ajo, atazanavir, darunavir, fluticasona, tipranavir
<b>Tipranavir</b>	Bepridil	Amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina	Lovastatina, simvastatina, rosuvastatina	Rifampicina, rifapentina	Astemizol, terfenadina	Cisaprida	Pimozida	Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	Raiz de San Juan	Amprenavir, atazanavir, etravirina, lopinavir/ritonavir,

											fluticasona, saquinavir
<b>Efavirenz</b>	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Rifampicina , rifapentina, rifabutina	Astemizol, terfenadina	Cisaprida	Carbamacepina, fenobarbital, fenotoína	Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	Raiz de San Juan	Etravirina, indinavir, voriconazol
<b>Etravirina</b>	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Rifampicina , rifapentina	Ninguno	Ninguno	Carbamacepina, fenobarbital, fenotoína.	Ninguno	Ninguno	Raiz de San Juan	Atazanavir, claritromicina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, tipranavir
<b>Categoría de droga</b>	<b>calcioBloqueadores de los canales de</b>	<b>Medicamentos de actividad cardíaca</b>	<b>Hipolipemiantes*</b>	<b>Antimicrobianos</b>	<b>Antihistamínicos</b>	<b>Medicamentos de actividad gastrointestinal</b>	<b>Medicamentos de actividad en SNC**</b>	<b>Psicotrópicos***</b>	<b>Vasokonstrictores</b>	<b>Hierbas</b>	<b>Otras</b>
<b>Nevirapina</b>	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Rifampicina , rifapentina	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Raiz de San Juan	
<b>Maraviroc</b>	-	-	-	Rifampicina , rifapentina	-	-	-	-	-	Raiz de San Juan	-

\* Atorvastatina puede utilizarse si el beneficio supera al riesgo, iniciando dosis bajas con seguimiento estrecho por potenciales efectos adversos (ej. rabdomiolisis). \*\*Los fármacos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) tienen contraindicación relativa, si el beneficio supera al riesgo puede administrarse con precaución. \*\* Una dosis única del fármaco ansiolítico es aceptable, el empleo crónico se encuentra contraindicado.

**Tabla 7A**

**Interacciones medicamentosas relevantes ITRAN**

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>Didanosina (ddI)</b>	<b>Estavudina (d4T)</b>	<b>Tenofovir (TDF)</b>	<b>Zidovudina (ZDV)</b>
<b>Antivirales</b>				
Atazanavir (ATV)	Niveles: Dosis simultáneas del ddI EC y ATV con alimentos reducen el ABC del ddI 34%, sin cambio en el ATV. Administre por separado, ATV/r debe ser administrado con alimentos y ddI EC con el estómago vacío.	No hay datos.	ATV 400 mg+ TDF 300 mg; el ABC del ATV disminuyen 25% y la Cmin 40%, el ABC del TDF aumenta 24%. Evite la administración conjunta de ATV no reforzado con RTV cuando se prescribe TDF. ATV 300mg/RTV 100 mg+TDF 300 mg QD; disminuye el ABC del ATV 25%, Cmin 23% y aumenta el ABC del TDF 30%, vigile toxicidad por TDF.	ZDV: No cambia el ABC pero se reduce 30% la Cmin. Aún se desconoce si existe significancia clínica.
Cidofovir, Ganciclovir,	El ABC de ddI aumenta 50%-111% el ganciclovir. Ganciclovir disminuye	No hay datos.	Las concentraciones séricas de estas drogas pueden	Ganciclovir+ZDV no cambian significativamente los niveles

Valganciclovir	cuando ddI se administra 2 horas previos a ganciclovir oral. No hay cambios en administración IV de ganciclovir. Las dosis apropiadas para la combinación de ddI y ganciclovir no han sido establecidas.		incrementar. Monitorear toxicidades relacionadas a dosis.	de ambas drogas. Las toxicidades hematológicas pueden incrementarse.
Darunavir (DRV)	No hay datos.	No hay datos.	El ABC de TDF aumenta 22%, Cmax 24% y Cmin 37%. Se desconoce el significado clínico, vigile efectos adversos del TDF.	No hay datos.
Didanosina (ddI)		Esta combinación incrementa el riesgo de neuropatía periférica, acidosis láctica y pancreatitis. Debe evitarse a menos que el beneficio exceda al riesgo.	Los niveles del ABC del ddI EC aumentan 48 a 60%. En pacientes con <60Kg, se recomiendan dosis de 250mg/día de ddI EC y para pacientes con >60 kg 400 mg. La depuración de Cr debe ser mayor de 60 ml/min. Monitorear toxicidades por ddI.	No hay interacciones significativas.
<b>MEDICAMENTO</b>	<b>Didanosina (ddI)</b>	<b>Estavudina (d4T)</b>	<b>Tenofovir (TDF)</b>	<b>Zidovudina (ZDV)</b>
Indinavir (IDV)	El ddI EC puede ser administrado simultáneamente con IDV.	No hay interacciones significativas.	Aumenta un 14% la Cmax del IDV.	No hay interacciones significativas.
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	No hay datos.	No hay datos.	El ABC de LPV/r 400/100 disminuye 15%, y el ABC de TDF aumenta 34%. Aún se desconoce la significancia clínica de esta interacción. Vigilar toxicidad por TDF.	No hay datos.
Metadona	Los niveles de ddI EC se mantienen sin cambio.	Los niveles de d4T disminuyen un 27% pero no se requiere ajuste de la dosis.	No hay interacciones significativas	El ABC de ZDV aumenta 43%, monitoree potenciales efectos adversos de ZDV.
Ribavirina	Coadministración no recomendada. Ribavirina incrementa los niveles del metabolito activo de ddI y puede causar toxicidad mitocondrial seria.	No hay datos.	Niveles de ribavirina sin cambios, no hay datos de los niveles de TDF.	Ribavirina inhibe la fosforilación de ZDV, esta combinación debe ser evitada.
Tipranavir/ritonavir	Los niveles de ddI EC disminuyen 10%*. La Cmin de TPV decrece 34% con ddI EC*. La dosis de ddI	No hay interacciones significativas.	El ABC de TPV y la Cmin disminuyen 9%-18% y 12%-21%, respectivamente. El	Los niveles del ABC de ZDV y la Cmax disminuyen 31%-42% y 46%-51%,

	EC y TPV/r debe ser separada por al menos dos horas.		significado clínico se desconoce.	respectivamente*. No han sido establecidas las dosis apropiadas de la combinación para de ZDV y TPV.
--	--	--	-----------------------------------	--

**Tabla 7B**

**Interacciones medicamentosas relevantes ITRNN**

MEDICAMENTO	NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	ETRAVIRINA (ETV)
<b>ANTIMICÓTICOS</b>			
Fluconazol	Aumenta NVP 100%. Puede aumentar el riesgo hepatotoxicidad. Monitorear.	No hay interacciones significativas.	Aumentan los niveles séricos de ATV y se mantienen los del fluconazol. Dosis estándar.
Itraconazol			Aumentan los niveles séricos de ETV y disminuyen los del itraconazol, el ajuste de la dosis de este último podría ser necesaria. Monitoree los niveles de itraconazol.
Ketoconazol	Aumenta NVP 15-30% Disminuye Ketoconazol 63%. Recomendación: no coadministrar	No hay datos.	La ETV aumenta y el ketoconazol disminuye. El ajuste en la dosis de éste último podría ser necesaria.
Posaconazol			ETV aumenta y posaconazol se mantiene sin cambio. Administre dosis convencionales.
Voriconazol	Inhibe metabolismo de NVP, el metabolismo de voriconazol podría ser inducido por NVP, vigile efectos tóxicos del INNTR.	Aumenta los niveles de EFV 44% y voriconazol disminuye 77%. Recomendación: no coadministrar.	Aumentan los niveles de ETV y voriconazol. El ajuste en la dosis de éste último podría ser necesaria. Monitoree los niveles de voriconazol.
<b>ANTI MICOBACTERIALES</b>			
Rifampicina/rifapentina	Disminuye NVP 20-58%. Recomendación: no se recomienda. Si se coadministra, vigile efectos del INNTR. Hepatotoxicidad aditiva.	Disminuye EFV 25%. Recomendación: Administrar EFV 600 mg QD en individuos <60 Kg y considere 800 mg QD cuando el peso es >60 Kg.	Reducción importante en los niveles de ARTV. Recomendación: No coadministre.
Rifabutina	Disminuye NVP 16%. Recomendación: dosis estándar.	EFV sin cambios. Disminuye Rifabutina 35%. Recomendación: Aumente la dosis de rifabutina a 450-600 mg día o 600 mg 3 veces a la sem. No cambia EFV.	El ABC de ETV disminuye 37% y la Cmin 35%, el ABC de rifabutina decrece 17% y la Cmin 24%; el ABC del 25-O-desacetilrifabutinadiminuye 17% y la Cmin 22%. Administre rifabutina 300 mg QD si la etravirina se administra sin IP/r. Si ETV se coadministra con un IP/r evalúe otro fármaco para sustituir a la ETV.
Claritromicina	Aumenta NVP 26%. Claritromicina disminuye 30%. Se debe monitorear la eficacia o considerar agente alternativo (ej azitromicina).	EFV sin cambios. Disminuye claritromicina 39%. Recomendación: monitorear eficacia o agente alternativo (azitromicina).	El ABC de ETV aumenta 42% y la de claritromicina disminuye 39%, con reducción de la Cmin de 53%. Debe considerarse macrólido alternativo (ej. azitromicina).

MEDICAMENTO	NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	ETRAVIRINA (ETV)
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>			
Estrógenos y Progestágenos	Disminuye Etinilestradiol 20%. Utilice métodos anticonceptivos alternativos o adicionales.	Aumenta Etinilestradiol 37%. Utilice métodos anticonceptivos alternativos o adicionales.	Aumenta el ABC de etinilestradiol 22%, se mantienen los niveles de noretindrona. Dosis estándar.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>			
Carbamacepina, fenobarbital y fenitoína.		Use con precaución. El ABC de CBZ y EFV disminuyen 27 y 36%, respectivamente cuando se combinan. Existen reportes de bajas concentraciones de EFV con fenitoína. Monitorice los niveles de EFV y anticomiciales. Si es posible, utilice opciones alternativas.	Potencial reducción de ETV y de la concentración de los anticomiciales. Recomendación: No coadministre, considere opciones alternativas.
Metadona	Disminuye significativamente la metadona. No altera la concentración de NVP. Recomendación: Incremente la dosis de metadona si es necesario.	Disminuye 60% la concentración de metadona. Recomendación: Incremente la dosis de metadona si es necesario.	La concentración de ETV y metadona se mantiene sin cambios. Vigile por síntomas de supresión e incremente la dosis de metadona si es necesario.
<b>HIPOLIPEMIANTES</b>			
Atorvastatina	No hay datos	El ABC de atorvastatina disminuye 43% y EFV se mantiene sin cambio. Ajustar atorvastatina en relación con respuesta de lípidos, sin exceder la dosis máxima recomendada.	La ETV se mantiene sin cambio, disminuye el ABC de atorvastatina 37% y aumenta la de la 2-OH-atorvastatina 27% con incremento de la Cmax de 76%. Recomendación: Administre la dosis estándar y ajuste la atorvastatina de acuerdo a la respuesta clínica.
Fluvastatina			La ETV se mantiene, aumenta la fluvastatina. El ajuste de la dosis del segundo fármaco puede ser necesaria.
Pravastatina, rosuvastatina	No hay datos	No hay datos	Los niveles de ETV, pravastatina y rosuvastatina se mantienen. Administre dosis estándar.
Simvastatina Lovastatina	No hay datos	Simvastatina disminuye 58%. Ajuste simvastatina en relación a respuesta de lípidos sin exceder la máxima dosis recomendada.	ETV se mantiene, la lovastatina y la simvastatina disminuyen. Se pueden requerir ajustes a la dosis de los inhibidores de HMG-CoA reductasa. La combinación de estos fármacos e IP/r debe ser evitada.
MEDICAMENTO	NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	ETRAVIRINA (ETV)

**MISCELANEOS**

	No hay datos	Monitoree la warfarina cuando se coadministra con EFV.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduce los niveles de antiarrítmicos, utilice con precaución con estos fármacos y monitoree sus niveles.</li><li>• Aumenta la concentración de warfarina. Monitoree el INR.</li><li>• Aumenta el diazepam, la reducción de la dosis indicada puede ser necesaria.</li><li>• La dexametasona sistémica reduce la concentración de ETV, use con precaución o utilice medicamentos esteroideos alternativos.</li><li>• Los niveles de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus disminuyen, monitoree sus niveles.</li><li>• Disminuye el ABC del sildenafil 57%, puede ser necesario ajustar la dosis.</li></ul>
--	--------------	--	---

**Tabla 7C**

**Interacciones medicamentosas relevantes IP**

MEDICAMENTO	ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMPRENAVIR (f-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/r)	NELFINAVIR (NFV)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
<b>ANTIMICÓTICOS</b>								
Itraconazol	No hay datos pero probablemente exista interacción bidireccional entre Itraconazol e IP. Monitorear toxicidad	No hay datos pero probablemente exista interacción bidireccional. No exceda dosis de 200 mg/día de itraconazol.	Ajustar dosis en pacientes que recibían más de 400 mg/día	Aumenta las concentraciones de IDV e itraconazol, lo que amerita ajuste de dosis aún en esquemas sin RTV. Evite la coadministración.	Aumenta las concentraciones de itraconazol. No utilice dosis de itraconazol mayores de 200 mg/día y vigile efectos adversos.	No hay datos pero probablemente exista inhibición bidireccional entre itraconazol e IP.	Disminuya la dosis de itraconazol. Monitoree los niveles de SQV sin ritonavir, e itraconazol.	No hay datos pero probablemente exista interacción bidireccional. No exceda dosis de 200 mg/día de itraconazol.
Ketoconazol	No es necesario modificar las dosis para esquemas no reforzados. Evite dosis mayores de 200 mg/día cuando se coadministra con RTV.	Modifica el ABC de DRV 42% e incrementa la del azol 3 veces. Use con precaución y no exceda dosis de 200mg/día de ketoconazol.	Aumenta APV 31% y ketoconazol 44%. No exceder 400 mg/día en esquemas sin RTV y no más de 200 mg/día con RTV.	Aumenta 68% la concentración del IDV, lo que amerita ajuste de dosis aún en esquemas sin RTV. Evite la coadministración.	Disminuye LPV 13% y aumenta 3 veces al ketoconazol. Use con precaución y no exceda dosis de 200mg/día de ketoconazol.	No ajustar dosis	Aumenta SQV 3 veces. No se requiere ajuste de dosis.	No hay datos pero probablemente exista interacción bidireccional. No exceda dosis de 200 mg/día de ketoconazol.
Voriconazol	Con RTV existe una potencial inhibición bidireccional entre voriconazol e IPs, vigile toxicidad. En esquemas reforzados ajuste la dosis.	El ABC de voriconazol disminuye 39% con RTV 100 mg BID. La coadministración no se recomienda a menos que el beneficio supere el riesgo.	Con RTV existe una potencial inhibición bidireccional entre voriconazol e IPs, vigile toxicidad. En esquemas reforzados ajuste la dosis.	No existen interacciones farmacológicas relevantes cuando se administra sin RTV.	El ABC del voriconazol disminuye 39% con RTV 100 mg BID. La coadministración no se recomienda a menos que el beneficio supere el riesgo.	No hay datos pero probablemente exista inhibición bidireccional entre itraconazol e IP. Vigile efectos adversos.	No hay datos pero probablemente exista inhibición bidireccional entre itraconazol e IP. Vigile efectos adversos.	El ABC de voriconazol disminuye 39% con RTV 100 mg BID. La coadministración no se recomienda a menos que el beneficio supere el riesgo.
<b>ANTI MICOBACTERIALES</b>								
Rifampicina	Disminuye considerablemente los niveles del ATV. No deben ser coadministrados.	Disminuye considerablemente los niveles del DRV. No deben ser coadministrados.	Disminuye considerablemente los niveles del f-APV. No deben ser coadministrados.	Disminuye considerablemente los niveles del IDV. No deben ser coadministrados.	Disminuye el ABC de LPV 75%. Se prefiere no coadministrar. Si el beneficio supera al riesgo se utilizan esquemas hiperreforzados con RTV 300 mg BID adicionales pero existe un alto riesgo de hepatotoxicidad.	Disminuye considerablemente los niveles del NFV. No deben ser coadministrados.	Disminuye los niveles de SQV con o sin RTV. Los esquemas hiperreforzados generan un riesgo muy elevado de hepatotoxicidad. Se recomienda no coadministrar.	Sin información. Se recomienda no coadministrar.
MEDICAMENTO	ATAZANAVIR	DARUNAVIR	FOSAMPRENAVIR	INDINAVIR	LOPINAVIR	NELFINAVIR	SAQUINAVIR	TIPRANAVIR

	(ATV)	(DRV)	(f-APV)	(IDV)	(LPV/r)	(NFV)	(SQV)	(TPV)
Rifabutinina	Aumenta el ABC de rifabutinina 2.5 veces. Disminuir rifabutinina 150 mg cada tercer día o 300 mg 3 veces por semana	No hay información. Reduzca la dosis de rifabutinina a 150 mg cada tercer día.	No cambie la dosis de FPV, disminuya la de rifabutinina a 150 mg/ cada tercer día o 300 mg 3 veces por semana.	Los niveles de IDV disminuyen 32% y rifabutinina aumenta 2 veces. Disminuya la dosis de rifabutinina a 150 mg/ cada tercer día o 300 mg 3 veces por semana y administre dosis estándar de IDV reforzado.	Aumenta el ABC de rifabutinina 3 veces. Disminuya la dosis de rifabutinina a 150 mg/ cada tercer día o 300 mg 3 veces por semana.	Disminuye los niveles del NFV 32% y aumenta rifabutinina 2 veces. Reduzca la rifabutinina a 150 mg/día o 300 mg 3/sem. Administre NFV 1250 mg bid	Disminuye SQV 40% y aumenta los niveles de rifabutinina 4 veces. Si coadministra utilice esquemas de SQV/r e indique rifabutinina 150 mg cada tercer día o 300 mg 3 veces por semana.	El ABC de la rifabutinina aumenta 2.9 veces. Disminuya la dosis de rifabutinina a 150 mg/ cada tercer día o 300 mg 3 veces por semana.
Claritromicina	Aumenta los niveles de claritromicina 94%. Puede prolongar el segmento QT. Reduzca la dosis de claritromicina 50% o tx alternativo (azitromicina).	El ABC de claritromicina aumenta 57%. Ajuste la dosis de claritromicina de acuerdo a la recomendación para insuficiencia renal moderada a grave.	Pudiera aumentar el ABC de APV 18%. No requiere ajuste de dosis	Los niveles de claritromicina aumentan 53%. No se requiere ajustar las dosis.	El ABC de claritromicina aumenta 77%. Ajuste la dosis de claritromicina de acuerdo a la recomendación para insuficiencia renal moderada a grave.	No hay datos	Aumenta los niveles de claritromicina 45% y SQV 177%. No se requiere ajustar las dosis.	Los niveles de TPV aumentan 66% y de claritromicina 19%. No se requiere ajuste en personas con función renal normal. Reduzca la dosis indicada de claritromicina al 50% con DepCr 30-60 ml/min y 75% con <30 ml/min.
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>								
Estrógenos y Progestágenos	Aumenta etinilestradiol 48% y el ABC de la noretindrona 110%. Recomendación: utilice la menor dosis efectiva o métodos alternativos.	Los niveles de etinilestradiol pueden disminuir con RTV. Utilice métodos alternativos.	Aumenta los niveles de etinilestradiol y noretindrona, disminuye los de APV 20%. No coadministre, utilice métodos alternativos.	Aumenta los niveles de etinilestradiol 24% y noretindrona 26%. No requiere ajustar la dosis.	Los niveles de etinilestradiol disminuyen 42%. No coadministre, utilice métodos alternativos.	Los niveles de etinilestradiol disminuyen 47% y noretindrona 18%. Utilice métodos alternativos o adicionales.	No hay datos	La Cmax y el ABC del etinilestradiol disminuyen aprox. 50%. Utilice métodos alternativos o adicionales.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>								
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Puede disminuir ATV en forma sustancial. Monitorice los niveles de anticonvulsivantes y la respuesta virológica. Considere fármacos alternativos y reforzar con RTV.	La combinación presupone una importante reducción de la concentración de DRV. Evite la coadministración.	Puede disminuir ATV en forma sustancial. Monitorice los niveles de anticonvulsivantes y la respuesta virológica. Considere fármacos alternativos y reforzar con RTV.	Carbamazepina disminuye el ABC del IDV. Considere la prescripción de drogas alternativas, monitorice al IDV o utilice con RTV.	Los niveles de carbamazepina aumentan con RTV, use con precaución. Monitorice los anticonvulsivantes. La combinación con fenitoína reduce los niveles de LPV, RTV y fenitoína.	Pueden disminuir los niveles de NFV considerablemente, monitorice los niveles de NFV y de anticonvulsivantes, evalúe la respuesta virológica.	Pueden disminuir drásticamente los niveles de SQV. Considere tratamientos alternativos, monitorice SQV y anticonvulsivantes.	No hay información. Considere tratamientos alternativos, monitorice los niveles de los anticonvulsivantes y del TPV.
<b>MEDICAMENTO</b>	<b>ATAZANAVIR (ATV)</b>	<b>DARUNAVIR (DRV)</b>	<b>FOSAMPRENAVIR (f-APV)</b>	<b>INDINAVIR (IDV)</b>	<b>LOPINAVER (LPV/r)</b>	<b>NELFINAVIR (NFV)</b>	<b>SAQUINAVER (SQV)</b>	<b>TIPRANAVER (TPV)</b>

Metadona	No hay cambios en los niveles de metadona o ATV.	No hay datos, sin embargo el RTV es un inductor conocido de la metadona. Vigile datos de síndrome de supresión e incremente la dosis de metadona si es necesario.	Con el APV, los niveles de metadona disminuyen 13%, y la Cmin de APV 25%. Monitoree los niveles de metadona si es posible y ajuste las dosis de ser necesario para evitar el síndrome de abstinencia.	No hay en los niveles de metadona.	Disminuye el ABC de Metadona 53%. Vigile datos de síndrome de supresión e incremente la dosis de metadona si es necesario.	Puede disminuir los niveles de metadona, pero el síndrome de supresión es muy raro. Ajuste la dosis de metadona si es necesario.	Disminuye el ABC de metadona 19%. No se requiere ajustar la dosis.	No hay información, es posible que sea necesario ajustar la dosis de metadona para reducir el riesgo de síndrome de supresión.
----------	--	---	---	------------------------------------	--	--	--	--

### AGENTES HIPOLIPEMIANTES

Atorvastatina	Aumenta considerablemente la concentración de atorvastatina. Utilice la dosis bajas y vigile efectos adversos.	La respuesta a la atorvastatina con dosis de 10 mg QD+DRV/RTV es semejante a la de 40 mg QD sola. Utilice la menor dosis de atorvastatina y vigile estrechamente.	El ABC de atorvastatina aumenta 150%. Utilice la dosis bajas y vigile efectos adversos.	Potencial aumento de los niveles de atorvastatina. Utilice la dosis bajas y vigile efectos adversos.	El ABC de la atorvastatina aumenta 5.88 veces. Utilice la menor dosis de atorvastatina y vigile estrechamente.	Aumenta el ABC de la atorvastatina 74%. Utilice la menor dosis de atorvastatina y vigile estrechamente.	Los niveles de atorvastatina aumentan 450% con SQV/RTV.	Los niveles de atorvastatina aumenta 9 veces. Utilice la menor dosis de atorvastatina y vigile estrechamente.
Simvastatina Lovastatina	Se incrementan considerablemente los niveles de la estatina. Evite coadministrar.	Potencial aumento considerable en los niveles de estas estatinas. Evite coadministrar.	Potencial incremento considerable de los niveles de la estatina. Evite coadministrar.	Potencial incremento considerable de los niveles de la estatina. Evite coadministrar.	Potencial incremento considerable de los niveles de la estatina. Evite coadministrar.	El ABC de la simvastatina aumenta 50%, potencial aumento considerable del ABC de la lovastatina. Evite la coadministración.	Potencial aumento considerable en los niveles de estas estatinas. Evite coadministrar.	Potencial aumento considerable en los niveles de estas estatinas. Evite coadministrar.
Pravastatina	No hay datos	Aumenta el ABC de la estatina 30%. Utilice la menor dosis de pravastatina y vigile estrechamente.	No hay datos	No hay datos	Aumenta el ABC de la pravastatina 33%, no es necesario ajustar la dosis.	No hay datos	Disminuye 50% los niveles de pravastatina cuando se administra SQV/RTV. No se requiere ajuste de la dosis, a menos que se decida de acuerdo a la respuesta lipídica.	No hay información.
<b>MEDICAMENTO</b>	<b>ATAZANAVIR (ATV)</b>	<b>DARUNAVIR (DRV)</b>	<b>FOSAMPRENAVIR (f-APV)</b>	<b>INDINAVIR (IDV)</b>	<b>LOPINAVIR (LPV/r)</b>	<b>NELFINAVIR (NFV)</b>	<b>SAQUINAVIR (SQV)</b>	<b>TIPRANAVIR (TPV)</b>

<b>MEDICAMENTOS PARA LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL</b>								
Sildenafil	Puede aumentar los niveles de sildenafil. Inicie con dosis de 25 mg c/48 horas y vigile efectos adversos.	El ABC de una dosis de sildenafil de 25 mg con DRV+RTV fue similar a una dosis de 100 mg sin los ARV. No exceda una dosis de 25 mg c 48 hr y monitorice efectos adversos.	El ABC de sildenafil aumenta de 2 a 11 veces con APV. Inicie con dosis de 25 mg c/48 horas y vigile efectos adversos.	Aumenta 3 veces el ABC de sildenafil. Inicie con dosis de 25 mg c/48 horas y vigile efectos adversos.	Aumenta el ABC del sildenafil 11 veces. No exceda 25 mg c/48hr y vigile efectos adversos.	Al ABC del sildenafil aumenta de 2 a 11 veces. No exceda 25 mg c/48hr y vigile efectos adversos.	El ABC de sildenafil aumenta 2 veces. No exceda 25 mg c/48hr y vigile efectos adversos.	La coadministración podría incrementar considerablemente el ABC de sildenafil. No exceda 25 mg c/48hr y vigile efectos adversos.
Tadalafil	Aumento considerable de ABC y vida media para el Tadalafil. Inicie con dosis de 5 mg y no exceda los 10 mg c 72 hr.	No existe información, pero la administración concomitante pudiera asociarse a elevaciones considerables en el ABC de tadalafil y su vida media. No exceda una dosis de 10 mg c 72 hr.	No hay datos, pero FPV podría aumentar considerable el ABC y vida media del Tadalafil. Inicie con dosis de 5 mg y no exceda los 10 mg c 72 hr.	La administración concomitante pudiera asociarse a elevaciones considerables en el ABC de tadalafil y su vida media. No exceda una dosis de 10 mg c 72 hr.	Aumenta el ABC del tadalafil 124%. No exceda una dosis de 10 mg c 72 hr.	La administración concomitante pudiera asociarse a elevaciones considerables en el ABC de tadalafil y su vida media. No exceda una dosis de 10 mg c 72 hr.	La administración concomitante pudiera asociarse a elevaciones considerables en el ABC de tadalafil y su vida media. No exceda una dosis de 10 mg c 72 hr.	La administración concomitante pudiera asociarse a elevaciones considerables en el ABC de tadalafil y su vida media. No exceda una dosis de 10 mg c 72 hr.
Vardenafil	No hay datos, pero podría aumentar considerablemente el ABC de vardenafil. Inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única/24hr ó cada 72 hr si el paciente recibe RTV.	No existe información, pero la administración concomitante pudiera asociarse a elevaciones considerables en el ABC de vardenafil. No exceda una dosis de 2.5 mg c 72 hr.	No hay datos, pero podría aumentar considerablemente el ABC de vardenafil. Inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única/24hr ó cada 72 hr si el paciente recibe RTV.	Incrementa el ABC de vardenafil 16 veces y las concentraciones de IDV no reforzados disminuyen 30%. Considere fármacos alternativos (sildenafil) o inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única/24hr ó cada 72 hr si el paciente recibe RTV.	Podría aumentar considerablemente el ABC de vardenafil. Inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única/24hr ó cada 72 hr.	Podría aumentar considerablemente el ABC de vardenafil. Inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única/24hr ó cada 72 hr.	Podría aumentar considerablemente el ABC de vardenafil. Inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única/24hr ó cada 72 hr.	Podría aumentar considerablemente el ABC de vardenafil. Inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única/24hr ó cada 72 hr.
<b>MEDICAMENTO</b>	<b>ATAZANAVIR (ATV)</b>	<b>DARUNAVIR (DRV)</b>	<b>FOSAMPRENAVIR (f-APV)</b>	<b>INDINAVIR (IDV)</b>	<b>LOPINAVIR (LPV/r)</b>	<b>NELFINAVIR (NFV)</b>	<b>SAQUINAVIR (SQV)</b>	<b>TIPRANAVIR (TPV)</b>
<b>MISCELANEOS</b>								

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los antiácidos disminuyen la absorción de ATZ. Separe administración por 2h.</li> <li>• Los bloqueadores h2 disminuyen las concentraciones de ATV. No coadministre sin RTV y separe las dosis por 10-12h.</li> <li>• Los inhibidores de la bomba de protones reducen los niveles del ATV y no se deben coadministrar.</li> <li>• ATV aumenta el ABC de diltiazem 125%. Reduzca la dosis de éste fármaco al 50% y monitorice con EKG (misma recomendación con otros calcioantagonistas).</li> <li>• ATV puede interferir con los metabolitos del irinotecan, evite la</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El ABC de la paroxetina y sertralina disminuyen 39 y 49%, respectivamente. Los pacientes que inician con DRV/r deben ser evaluados estrechamente del efectos antidepresivo.</li> <li>• Los niveles de DRV no se alteran cuando se coadministra con omeprazol o ranitidina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los antiácidos reducen el ABC de APV 30%. Separe la administración. Evalúe la respuesta viral y administre con RTV.</li> <li>• Esomeprazol no afecta las concentraciones de APV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El jugo de toronja reduce los niveles de IDV 26%.</li> <li>• Más de 1 g/día de vitamina C reduce el ABC de IDV 14% y la Cmin 32%.</li> <li>• El ABC de amlodipino aumenta 90%, vigile estrechamente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los niveles de lopinavir/ritonavir no se alteran cuando se coadministra con omeprazol o ranitidina.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• La dexametasona disminuye los niveles de SQV.</li> <li>• El jugo de toronja aumenta los niveles de SQV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce la concentración de abacavir de 35 a 44%.</li> <li>• La concentración de zidovudina disminuye 31-43%.</li> <li>• La loperamida disminuye 51% y la Cmin de TPV 26% cuando se coadministran.</li> <li>• Con antiácidos TPV disminuye 30%. TPV debe ser administrado 2 hr antes o una hr después de estos agentes.</li> <li>• Dosis de fluconazol &gt;200 mg/día no se recomiendan con TPV.</li> <li>• Las cápsulas de TPV contienen alcohol, evite el uso de metronidazol o disulfiram.</li> </ul>
--	--	--	--	---	--	---	--

coadministración.

ABC= Área Bajo la Curva.

**Tabla 7D**  
**Interacciones de los IP con otros ARV**

	ATAZANAVIR	DARUNAVIR	FOSAMPRENAVIR	INDINAVIR	LOPINAVIR/r	NELFINAVIR	RITONAVIR	SAQUINAVIR	TIPRANAVIR
ATAZANAVIR			Aumenta C <sub>min</sub>	No	▲ ATZ 238% con 100 mg		ATZ/RTV	SQV 1600 mg qd	

			de f-APV 283%	coadministrar. Riesgo aditivo de ▲ en bilirrubinas	RTV		300/100 mg qd	+ ATZ 300 mg qd + RTV 100 mg qd	
FOSAMPRENAVIR	Disminuye Cmin ATZ 57% f-APV7r 700+100 y ATZ 300				No coadministrar, ▼ concentraciones de ambos medicamentos		▲ f-APV 400% con 200 mg RTV	SQV 1000 mg bid + RTV 100-200 mg bid + f-APV 700 mg bid	Disminución de Cmin 55% de APV
INDINAVIR	No coadministrar. Riesgo aditivo de ▲ en bilirrubinas				▲ IDV. Ajustar dosis IDV 600 mg bid	Ajustar IDV 1200 mg bid, NFV 1250 mg bid	IDV/r 800/100 u 800/200 bid	▲ SQV 4-7 x. No hay recomendación en cuanto al ajuste de dosis	
LOPINAVIR/r	▲ ATZ 238% con RTV 100 mg		No coadministrar, disminuye niveles de ambos medicamentos	▲ IDV. Ajustar IDV 600 mg bid		▼ LPV/r, ▲ NFV. No hay recomendación para ajuste de dosis	coformulado	▲ SQV. Ajustar SQV 1000 mg bid, LPV/r	ABC y Cmin de LPV disminuyen 55% y 70%
NELFINAVIR				IDV 1200 mg bid, NFV 1250 mg bid	▼ LPV. Pocos datos		NFV 500-750 mg bid + RTV 400 mg bid. No se recomienda su coadministración	Ajustar SQV 1200 mg bid, NFV sin cambio	
RITONAVIR	ATZ/RTV 300/100 mg qd		▲ f-APV incrementa 400% con 200 mg RTV Dosis f-APV 1400 mg+RTV 200 mg qd o 700+100 Bid	IDV/RTV 800/100 o 800/200 mg bid	Coformulado	NFV 500-750 mg bid + RTV 400 mg bid. No se recomienda su coadministración		SQV/RTV 1000/100 o 400/400 mg bid	Incrementa 11 veces la ABC del TPV
SAQUINAVIR	SQV 1600 mg qd + ATZ 300 mg qd + RTV 100 mg qd		SQV 1000 mg bid + RTV 100-200 mg bid + f-APV 700 mg bid	▲ SQV 4-7x. No hay recomendación específica para ajuste de dosis	▲ SQV. SQV 1000 mg bid, LPV/r estándar	NFV estándar. SQV 1200 mg bid	SQV/RTV 1000/100 mg bid o 400/400 mg bid		Disminuye ABC y Cmin de SQV 76% y 82%
EFAVIRENZ	▼ ATZ 74%. Ajuste: EFV estándar; ATZ/RTV 300/100 mg qd con alimentos		▼ f-APV 74%. Ajuste: EFV estándar; f-APV/RTV 1400/300 mg qd o 700/100 mg bid	▼ IDV 31%. Ajuste: IDV/RTV 800/100 mg bid, EFV dosis habitual	▼ LPV 40%. Ajuste: LPV/r 533/133 mg bid, EFV dosis habitual	No requiere ajuste	No requiere ajuste	▼ SQV 62%. Ajuste: SQV/RTV 400/400 mg bid	
NEVIRAPINA	Sin datos		Sin datos	▼ IDV 28%. Ajuste: IDV/RTV 800/100 mg bid. NVP dosis	▼ LPV 53%. Ajuste: LPV/Rtv 533/133 mg bid. NVP habitual	Dosis habitual	Dosis habitual	SQV/RTV 1000/100 mg bid o 400/400 mg bid.	ABC y Cmin de TPV disminuyen 9% y 12%

ETRAVIRINA				habitual					
TENOFOVIR	▼ATZ. Ajuste ATZ/r 300/100 mg qd + TNF 300 mg qd								

**Tabla 8**

**Características de los esquemas de ARV recomendados para inicio de tratamiento**

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

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

a ++ para ATZ/r y SQV/r y ++++ para f-APV/r y LPV/r

b ++ para ATZ/r y LPV/r y +++ para las demás

c +++ para todos y ++++ para ATZ/r

& Sólo recomendado en el caso de mujer con potencial de embarazo

**Tabla 9. Recomendaciones para inicio de ARV en personas sin tratamiento previo**

## ESQUEMA DE INICIO

Opción	Componentes Nucleós(t)idos	+	Opción	Tercer componente
<b>Preferido</b>	<b>Tenofovir- Emtricitabina (AI) coformulación</b>		<b>Preferido</b>	<b>Efavirenz** (AI)</b>
<b>Alternativo</b>	<b>Abacavir*+Lamivudina (BI) coformulación</b>		<b>Alternativo</b>	<b>Atazanavir/ritonavir qd (AI)</b>  <b>Lopinavir/ritonavir bid (AI)</b>  <b>Fosamprenavir/ritonavir bid (BI)</b>  <b>Saquinavir/ritonavir bid (BI)</b>

**\*Puede tener menor actividad en personas con carga viral igual o mayor a 100,000 copias/mL**

**\*\*No recomendado en mujeres embarazadas o sin anticoncepción segura o confiable.**

**Tabla 10**

**Características de las combinaciones de ITRAN en esquemas de inicio de tratamiento**

CARACTERÍSTICA	TDF+FTC o 3TC	ZDV+3TC o FTC	ABC''+3TC o FTC	ddI EC + FTC o 3TC
Nº de cápsulas/día	1-3	2-4	1-4	2-3
Tolerancia GI	++++	+++	++++	++++
Supresión de médula ósea	No	Sí	No	No
Potencial de Neuropatía	No	+	No	++
Potencial de Toxicidad mitocondrial	+	+++	++	++++
Potencial de Nefrotoxicidad	++	No	No	No
Potencial de Hepatotoxicidad	No	+	No	++/+++
Potencial de Hipersensibilidad	No	No	+*	No
Potencial de secuenciación	++++	++	+++	++
Costos (precio gobierno)	+++	++	+++**	+++

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

\* Menos del 1% de frecuencia en población mexicana, por lo que no se recomienda determinación de HLA B57 antes de inicio con abacavir.

\*\* La presentación en co formulación es mas economica que las presentaciones individuales.

“ Existen reportes recientes de mayor riesgo cardiovascular en pacientes con uso reciente de ABC+3TC y DDI+3TC.

Las combinaciones con ddC no se recomiendan por su menor potencia, su

mayor toxicidad y su dificultad de administración.

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

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

**Tabla 11**

**Principales características del tercer componente del Esquema de Tratamiento Inicial**

ESQUEMA	EFFECTOS ADVERSOS	DISLIPIDEMIA	INTOLERANCIA GI	TABLETAS TERCER COMPONENTE μ	POSIBILIDAD SECUENCIACIÓN	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	COSTO
EFV	++	++	+	1	++**	+	++
NVP*	+++	+	+	2	++**	++	+
ATZr/ r	++	+	+ / ++	2	+++***	++++	+++
f-APVr/r	+++	++++	+++	6	+++***	+++	++++
LPV/r	+++	++++	++++	4	+++***	+++	++++
SQV/r	++	+++	+ / ++	6	+++***	+++	+++

\* La frecuencia de los efectos adversos a nivel hepático con nevirapina aumentan en hombres con CD4 >400 o en mujeres con >250 cel/mm<sup>3</sup>.

\*\*Considerando la posibilidad de secuenciación con etravirina.

\* \*\* Considerando que no se ha reportado resistencia significativa en falla a primer esquema con IP reforzado en personas con apego adecuado.

El orden en que son presentados los esquemas es estrictamente alfabético y no de preferencia.

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

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

**Tabla 12**

**Secuenciación de nucleósidos ante falla al primer esquema de tratamiento ARV**

<b>ESQUEMA ACTUAL</b> (EN FALLA)	<b>1ª OPCIÓN</b>	<b>OTRAS OPCIONES</b> (EN ORDEN DE PREFERENCIA)
TDF + 3TC o FTC	ZDV*-ABC	ZDV-ddI, ddI-ABC**
ZDV-3TC o FTC	TDF-ABC**	TDF-ddI***
ABC-3TC o FTC	TDF-ZDV*/**	ZDV-ddI
ddI-3TC o FTC	TDF-ZDV*/**	TDF-ABC**
ZDV-ddI	TDF-3TC o FTC	ABC-3TC o FTC
En los usuarios con falla que están recibiendo una combinación de ITRAN, <b>no recomendadas</b> actualmente, se sugiere rescate con las siguientes alternativas:		
ZDV-ABC	TDF-3TC o FTC	ddI-3TC o FTC
ZDV-ddC	TDF-3TC o FTC	ABC-3TC o FTC
ddC-3TC	TDF-ZDV*/**	TDF-ABC**
d4T-ddC	TDF-3TC o FTC	ABC-3TC,
d4T-ABC	TDF-3TC o FTC	TDF-ddI***
d4T-3TC o FTC	TDF-ABC**	ABC-ddI
d4T-ddI	TDF-3TC o FTC	ABC-3TC o FTC

\* En caso de anemia por ZDV se puede usar d4T.

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

\*\*\* La combinación TDF y ddI se asocia a una respuesta limitada o ausente de CD4, por lo que solo debe ser usada cuando no existan otras opciones.

**Tabla 13**

**Secuenciación del tercer componente ante falla al primer esquema de tratamiento antirretroviral**

<b>ESQUEMA INICIAL</b>	<b>PRIMER RESCATE</b>
<b>Esquema inicial con 2 ITRAN Y 1 ITRNN</b>	
2 ITRAN + EFV o NVP	2 nuevos ITRAN* + ATZ/r o f-APV/r o LPV/r^ o SQV/r
<b>Esquema inicial con 2 ITRAN Y 1 IP o IP/r &amp;</b>	
2 ITRAN + APV/r o f-APV/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r
2 ITRAN + ATZ/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r^
2 ITRAN + IDV/r ó SQV/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r^
2 ITRAN LPV/r	2 nuevos ITRAN* con DRV/r o TPV/r
2 ITRAN + NFV	2 nuevos ITRAN* + LPV/r^o DRV/r o TPV/r de preferencia con genotipo
<b>Esquema inicial con triple nucleósido</b>	
ZDV– 3TC– ABC	TDF/ddI + ATZ/r o f-APV/r o LPV/r o SQV/r +/- EFV&
Otras combinaciones de 3 ITRAN	2 nuevos ITRAN* + ATZ/r o LPV/r o SQV/r +/- EFV&

Cuando hay más de una opción por casilla, ésta se encuentra colocada en orden alfabético, NO en orden de preferencia.

\* Seleccionados de acuerdo con la tabla 13.

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

^ Se recomienda usar LPV/r en casos de falla tardía (tiempo prolongado en tratamiento con carga viral detectable), presencia de efectos colaterales que contraindiquen el uso de la primera opción, o cuentas de CD4 <100 células/mm<sup>3</sup>

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

**Tabla 14**

**Estrategias para mejorar el apego a antirretrovirales**

<b>ENFOQUE</b>	<b>ESTRATEGIA</b>
Usuario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negociar el plan terapéutico con el usuario, asegurando su comprensión de las instrucciones.</li> <li>• Explicar el objetivo del tratamiento, la importancia del apego y las consecuencias del tratamiento subóptimo.</li> <li>• Acompañamiento de pares</li> <li>• Promover el apoyo familiar y social</li> <li>• Utilizar estrategias reforzadoras y elementos con fines recordatorios (avisos directos e indirectos)</li> <li>• Acoplar el régimen terapéutico a los hábitos de vida de la persona</li> <li>• Participar en grupos de apoyo</li> </ul>
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informar al usuario anticipadamente de potenciales efectos secundarios de todos los fármacos administrados</li> <li>• Asegurar el abasto de los antirretrovirales</li> <li>• Disminuir las restricciones alimentarias</li> <li>• Evitar interacciones medicamentosas</li> <li>• Preferir terapias simplificadas, con un menor número de píldoras y dosis por día</li> <li>• Algunas alternativas para medir el apego indirectamente son:               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ CV VIH (el éxito para suprimir la replicación viral &lt;50 cop/mL sugiere un adecuado apego al tratamiento)</li> <li>➤ Control de farmacia (entrega mensual de los fármacos)</li> <li>➤ Conteo mensual de pastillas residuales</li> </ul> </li> </ul>
Servicios y personal de salud	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acceso a los servicios de salud</li> <li>• Acceso a medicamentos</li> <li>• Capacitar al equipo de salud sobre terapia ARV y apego</li> <li>• Incluir intervenciones de adherencia terapéutica en el manejo</li> <li>• Brindar confianza, la que sirve como fuente de información, apoyo y vigilancia</li> <li>• Mejorar la relación médico-usuario</li> <li>• Explorar al usuario</li> <li>• Entrenar grupos de apoyo en tratamiento y apego</li> </ul>

**Tabla 15. Recomendaciones para el uso de medicamentos antirretrovirales en Profilaxis postexposición ocupacional**

Estado de Infección por VIH del paciente fuente					
Cuando el paciente fuente es seronegativo y no existe sospecha clínica de infección reciente por VIH, no se requiere profilaxis.					
		VIH+ Asintomático o con CV baja (<1,000 c/ml)	VIH+ Sintomático, SIDA, Infección aguda ó CV alta	Seroestatus del paciente fuente desconocido o se desconoce al paciente fuente	Nivel de Evidencia
Riesgo	Tipo de Exposición:				
Bajo	Percutánea no grave (ej. aguja sólida, herida superficial)	2 INTR*	2 INTR + IP/r ó EFV	Generalmente no requerida. Considere 2 medicamentos si la fuente tiene factores de riesgo para la adquisición del VIH <sup>1</sup>	AIII
Alto	Percutánea Grave (ej. aguja hueca, utilizada en vena o arteria de la fuente, herida profunda, sangre visible)	2 INTR + IP/r ó EFV	2 INTR + IP/r ó EFV	Generalmente no requerida. Considere 2 medicamentos si la fuente tiene factores de riesgo para la adquisición del VIH <sup>1</sup>	AIII
Bajo	Piel con solución de continuidad <sup>3</sup> y mucosas con volúmenes bajos (gotas)	2 INTR*	2 INTR	Generalmente no requerida <sup>2</sup>	BIII
* Si la persona fuente se encuentra recibiendo tratamiento antirretroviral y la carga viral es detectable, considere un esquema de 2 INTR+IP/r ajustado de acuerdo al esquema que éste recibe.					

<sup>1</sup>La Profilaxis debe ser ofrecida y administrada al trabajador de salud, se debe practicar un ELISA para VIH al paciente fuente, si éste es negativo, la profilaxis debe discontinuarse. Para optimizar el tiempo de inicio de la profilaxis se puede utilizar pruebas rápidas en el paciente fuente para tomar la decisión de iniciar profilaxis, la cual deberá ser confirmada con un ELISA

<sup>2</sup>Si la profilaxis es ofrecida y administrada al trabajador de salud. Debe practicarse una ELISA al paciente fuente, en éste es negativo, la profilaxis debe suspenderse.

<sup>3</sup>Ej: dermatitis, abrasión o herida quirúrgica. Para piel intacta no se requiere profilaxis, únicamente está indicado el seguimiento.

**Tabla 16**

**Clasificación clínica para la infección por el VIH en pediatría (menores de 13 Años) CDC 1994**

CATEGORÍA	CRITERIOS
Categoría N Asintomáticos	Niños sin signos o síntomas que se consideren secundarios a la infección por el VIH o que presenten únicamente una de las condiciones enunciadas en la categoría A
Categoría A Sintomatología leve	Niños con dos o más de las siguientes condiciones, pero sin ninguna de las consideradas en las categorías B y C: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Linfadenopatías (<math>\geq 0.5</math> cm en más de dos sitios)</li> <li>▪ Hepatomegalia</li> <li>▪ Esplenomegalia</li> <li>▪ Dermatitis</li> <li>▪ Parotiditis</li> <li>▪ Infección respiratoria superior persistente o recurrente (sinusitis u otitis media)</li> </ul>
Categoría B Sintomatología moderada	Niños que cursan con sintomatología atribuible al VIH diferente a la categoría A o C, ejemplos de esta categoría: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anemia (Hgb &lt; 8mg/dL), neutropenia (<math>&lt; 1,000</math> cel/mm<sup>3</sup>) y/o trombocitopenia (<math>&lt; 100,000</math> cel/mm<sup>3</sup>) que persisten más de 30 días</li> <li>▪ Un episodio de meningitis bacteriana, neumonía o sepsis</li> <li>▪ Candidosis orofaríngea, mayores de 6 meses, persiste &gt; 2 meses</li> <li>▪ Miocardiopatía</li> <li>▪ Infección por CMV que inicia &lt; 1 mes de edad</li> <li>▪ Diarrea recurrente o crónica</li> <li>▪ Hepatitis</li> <li>▪ Estomatitis recurrente por virus del herpes simplex (VHS), más de dos episodios en un año</li> <li>▪ Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS de inicio antes del primer mes de edad</li> <li>▪ Herpes zoster que incluye más de un dermatoma, o dos o más episodios</li> <li>▪ Leiomiomas</li> <li>▪ Neumonía intersticial linfoidea o complejo de hiperplasia linfoidea pulmonar</li> <li>▪ Nefropatía</li> <li>▪ Nocardiosis</li> <li>▪ Fiebre persistente (más de un mes)</li> <li>▪ Toxoplasmosis que inicia antes de un mes de edad</li> <li>▪ Varicela complicada o diseminada</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infección bacteriana grave, múltiple o recurrente (al menos dos infecciones en un periodo de dos años): septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis y abscesos (excluir: en piel, otitis media, abscesos de mucosas e infecciones relacionadas con catéteres)</li> <li>▪ Candidosis esofágica o pulmonar (bronquio, tráquea, pulmones)</li> <li>▪ Coccidioidomicosis diseminada (en sitio diferente al pulmonar, cervical o nódulos linfáticos hiliares)</li> </ul>

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

**Tabla 17**

**Categorías inmunológicas en pacientes pediátricos basadas en linfocitos CD4+**

	Categorías inmunológicas	<12 MESES		1 A 5 AÑOS		6 A 12 AÑOS	
		Nº/ml	(%)	Nº/ml	(%)	Nº/ml	(%)
1	Sin evidencia de supresión	≥1500	(≥25 )	≥1,000	(≥25 )	≥500	(≥25 )
2	Supresión moderada	750-1,499	(15 -24 )	500-999	(15-24 )	200-499	(15-24 )
3	Supresión grave	<750	(<15 )	<500	(<15 )	<200	(<15 )

CDC. 1994 para menores de 13 años de edad.

**Tabla 18**

**Recomendaciones para el inicio del tratamiento ARV en pediatría**

Edad	Categoría clínica	Categoría inmunológica	Carga Viral copias/ml	Recomendaciones
< 12 meses	A, B o C o	2 o 3	Independientemente del resultado	Iniciar ARV
	asintomático (N)	Sin inmunosupresión	Independientemente del resultado	Considerar o diferir ARV, seguimiento clínico y CD4+ cada 3 meses
12 meses a < 13 años	C, N A, y o B*	2 o 3	Independientemente del resultado	Iniciar ARV
	B** y	2 o	≥100,000	Considerar ARV
	A o N y	Sin inmunosupresión	< 100,000	Diferir ARV Seguimiento clínico y CD4+ y CV cada 3 meses * ver texto

\* Un solo episodio de infección bacteriana grave o NIL.

\*\* Con excepción de los pacientes que cursen con un solo episodio de infección bacteriana grave o NIL.

**Tabla 19**

**Esquemas recomendados para el tratamiento ARV inicial en niños con infección por el VIH**

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

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

**Tabla 20**

**Presentaciones, dosificación y otros datos importantes de los ITRAN en pediatría**

NOMBRE	PRESENTACIÓN	DOSIS	OBSERVACIONES
Zidovudina (ZDV, ZDV) Retrovir ®	Jarabe: 10 mg/ml Cápsulas: 100 mg Tabletas: 300 mg  Combinado con 3TC: Combivir® Tabletas 300 y 150 mg  Ver también ABC	RN prematuro: 1.5 mg/kg/d c/12 hr VO por 2 semanas, después 2 mg/kg/d c/8 hr VO por 2 semanas RN de término: VO: 2 mg/kg/d c/6 hr IV: 1.5 mg/kg/d c/6 hr Niños: VO: 160 mg/m <sup>2</sup> SC/d c/8 hr (límites: 90 a 180 mg/m <sup>2</sup> SC/d) IV: 120 mg/m <sup>2</sup> SC/d c/6 hr IV (infusión continua): 20 mg/m <sup>2</sup> SC/por hora Adolescentes: 200 mg c/8 hr o 300 mg c/12 hr*	Toxicidad: Anemia, granulocitopenia, miopatía, miositis, hepatotoxicidad. Interacciones**: Ganciclovir, TMP/SMZ , Interferón-alfa, Acyclovir, Fluconazol, Ácido Valproico, DFH, Cimetidina, Rifampicina, Rifabutina, Ribavirina. Instrucciones: Puede ser tomada con alimentos, debe ajustarse en falla renal y hepática.
Didanosina (ddI) Videx ®	Solución: 10 mg/ml Tabletas: 25, 50 y 100 mg (Combinaciones: Ver ZDV y ABC)	RN (<90 días): 50 mg/m <sup>2</sup> SC/d c/12 hr VO Niños: 90 mg/m <sup>2</sup> SC/d c/12 hr VO (límites: 90 a 150 mg) Adolescentes: > 60 kg: 200 mg c/12 hr < 60 kg: 125 mg c/12 hr	Toxicidad: Vómito, diarrea, dolor abdominal, neuropatía periférica, hiperuricemia, pancreatitis, hepatitis Interacciones: Azoles, Quinolonas, Delavirdine, IP. Instrucciones: En ayuno, una hora antes o dos horas después de los alimentos ***
Lamivudina (3TC) 3TC ®	Solución: 10 mg/ml Tabletas: 150 mg	RN (<30 días): 2 mg/kg/d c/12 hr VO Niños: 4 mg/kg/d c/12 hr VO Adolescentes: > 50 Kg: 150 mg c/12 hr VO < 50 Kg: 4 mg/kg/d c/12 hr VO max 150 mg	Toxicidad: Diarrea, vómito, exantema, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, neutropenia Interacciones: TMP/SMZ. Instrucciones: Puede darse con alimentos, ajustar en falla renal.
Estavudina (d4T) Zerit ®	Solución: 1 mg/ml Cápsulas: 15, 20, 30 y 40 mg	RN: 0.5 mg/kg/d c/12 Niños: 1 mg/kg/d c/12 hr VO Adolescentes: > 60 Kg: 40 mg c/12 hr VO < 60 Kg: 30 mg c/12 hr VO	Toxicidad: Exantema, gastrointestinal, neuropatía, pancreatitis, hepatitis. Interacciones: ZDV. Instrucciones: Puede darse con alimentos, ajustar en falla renal
Abacavir (ABC) Ziagenavir ®	Solución: 20 mg/ml Tabletas: 300 mg Combinado ABC+ZDV y 3TC: (Trizivir®): Tabletas con 300, 300 y 150 mg de cada uno, respectivamente	Niños >3 meses 8 mg/kg/d c/12 hr Adolescentes: máximo 300 mg c/12 hr	Toxicidad: Fatiga, vómito, hipersensibilidad, fiebre. Interacciones: No significativas. Instrucciones: Puede darse con alimentos, vigilar en pacientes con falla hepática.
Emtricitabina (FTC) Emtriva	Cápsulas 200 mg Solución: 10 mg/ml	Niño s> 3 meses-17 años: Sol oral 6 m/kg/d c/24 hr máxima 240 mg >33 kg 200 mg c/24 hr	Toxicidad: Cefalea, diarrea, náusea, exantema, hiperpigmentación, neutropenia y acidosis láctica. Interacciones: no significativas. Instrucciones: Puede darse con alimentos.

d = dosis; VO = vía oral; IV = vía intravenosa; Sem = semanas; RN = recién nacido; m<sup>2</sup>SC = superficie corporal.

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

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

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

**Tabla 21**

**Presentaciones, dosificación y otros datos importantes en pediatría de los IP**

<b>NOMBRE</b>	<b>PRESENTACIÓN</b>	<b>DOSIS</b>	<b>OBSERVACIONES</b>
Ritonavir (RTV) Norvir®	Solución: 80 mg/ml Cápsulas: 100 mg	RN: En estudio (ACTG 354) Niños: 350 a 400 mg/m <sup>2</sup> SC/d c/12 hr VO (iniciar con 250 mg/m <sup>2</sup> SC/d c/12 hr e incrementar gradualmente en 5 días). Adolescentes: 600 mg VO c/12 hr (iniciar con 300 mg e incrementar gradualmente en 5 días)	Toxicidad: Cefalalgia, vómito, diarrea, dolor abdominal, parestesias, hepatitis, sangrados, pancreatitis, hiperglicemia. Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Meperidine, Diazepan, Aztemizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabutina, Estradiol, Carbamacepina, Fenobarbital, Dexametasona, DFH, Digoxina, NFV, SQV. Instrucciones: Con alimentos, separar 2 hr de ddI, refrigerar (2º-8º).
Nelfinavir (NFV) Viracept®	Polvo para suspensión: 50 a 200 mg/cucharada Tabletas: 250 mg	RN: En estudio ACTG 353, 40 mg/kg/d c/12 hr VO Niños: 20 a 30 mg/kg/d VO c/8 hr Adolescentes: 750 mg VO c/8 hr	Toxicidad: Diarrea, dolor abdominal, exantema, hepatitis, sangrados, hiperglicemia. Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Aztemizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabutina, Estradiol, RTV, SQV. Instrucciones: Puede mezclarse con agua, leche, helado, o espolvorearse en alimentos NO ácidos.
Indinavir (IDV) Crixivan®	Cápsulas: 200 y 400 mg	RN: No usar, riesgo de hiperbilirrubinemia Niños: En estudio, 500 mg/m <sup>2</sup> SC/d VO c/8 hr Adolescentes: 800 mg VO c/8 hr	Toxicidad: Sabor metálico, náusea, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia, nefrolitiasis, sangrados, hiperglicemia, anemia hemolítica. Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Aztemizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabutina, Ketoconazol, Claritromicina, NVP, NFV, SQV. Instrucciones: En ayuno, abundantes líquidos, separar 1 hr de ddI.
Amprenavir (APV) Agenerase®	Solución: 15 mg/ml Cápsulas: 50 y 150 mg	RN: Se desconoce. Niños/Adolescentes: < 50 kg Solución: 22.5 mg/kg/d VO c/12 hr ó 17 mg/kg c/8 hr VO (máximo 2.8 gr al día) Cápsulas: 20 mg/kg c/12 hr VO o 15 mg/kg c/8 hr VO (máximo 2.4 gr al día)	Toxicidad: Vómito, diarrea, parestesias en boca, exantema, Stevens-Johnson, hiperglicemia, anemia hemolítica, sangrados. Interacciones: EFV, Astemizol, Cisaprida, Midazolam, Rifampicina, Lidocaína, Vitamina E, Sulfonamidas, etcétera. Instrucciones: No usar en < 3 años, la dosis de la solución NO es intercambiable con las cápsulas, no dar con grasas, separar de antiácidos.

<p>Saquinavir (SQV) Fortovase®</p>	<p>Cápsulas: Gelatina blanda 200 mg Gelatina dura 200 mg (Invirase ® está en desuso)</p>	<p>RN: Se ignora Niños: En estudio (ACTG 397), 50 mg/kg c/8 hr VO Combinado con NFV 33 mg/kg c/8 hr VO Adolescentes: Cápsulas de gelatina blanda 1,200 mg c/8 hr ó 1600 mg c/12 hr VO Cápsulas de gelatina dura 600 mg VO c/8 hr</p>	<p>Toxicidad: Cefalalgia, vómito, diarrea, dolor abdominal, parestesias, exantema, hepatitis, sangrados, hiperglicemia. Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Aztemizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabutina, Estradiol, Carbamacepina, Fenobarbital, Dexametasona, DFH, NVP, Ketoconazol, Clindamicina, NFV, IDV. Instrucciones: Administrarse dentro de las dos primeras horas de una comida abundante. Refrigerar (2°-8°).</p>
<p>Lopinavir /Ritonavir (LPV/r) Kaletra®</p>	<p>Solución: 80 mg (LPV) + 20 mg RTV por ml Cápsulas: 133.3 mg LPV + 33.3 mg de RTV</p>	<p>RN: Se desconoce Niños sin NVP o EFV, 6 meses a 12 años, con base en LPV: 7 a &lt;15 Kg: 12 mg/kg c/12 hr VO 15 a &lt;40 kg: 10 mg/kg VO c/12 hr Más de 40 kg: 400 mg VO c/12 hr o 230 mg/m<sup>2</sup>SC de LPV VO c/12 hr  Niños que reciben también NVP o EFV, 6 meses a 12 años, en base a LPV: 7 a &lt;15 Kg: 13 mg/kg c/12 hr VO 15 a &lt;40 kg: 11 mg/kg VO c/12 hr Más de 40 kg: 533 mg VO c/12 hr ó 300 mg/m<sup>2</sup>SC de LPV VO c/12 hr (máximo 533 mg)</p>	<p>Toxicidad: Diarrea, cefalalgia, astenia, náusea y vómito. Incremento de triglicéridos y colesterol sérico, exantema Son raros: Sangrado en hemofílicos, pancreatitis, hiperglicemia, cetoacidosis, diabetes y hepatitis. Interacciones: No administrar con antiarrítmicos, antihistamínicos, Cisaprida, Midazolam, Rifampicina. Otros: anticonvulsivos, Dexametasona, Claritromicina, Rifabutina, Ketoconazol, etcétera. Observaciones: Con alimentos, las grasas aumentan su absorción. Dar 1 hr antes o 2 hr después de ddI. Refrigerar (2°-8°).</p>
<p>Fosamprenavir f-APV Lexiva</p>	<p>Tabletas 700 mg</p>	<p>Sólo adolescentes: 1400 mg/d c/12 hr o 1400 mg/d c/24 hr + RTV 200 mg/d c/24 hr</p>	<p>Toxicidad: Vomito, náusea, diarrea, exantema (incluyendo Sx de Stevens Johanson), hiperbilirrubinemia.</p>

d = dosis; VO = vía oral; IV = vía intravenosa; hr = horas; Sem = semanas; RN= recién nacido; m<sup>2</sup>SC= superficie corporal.

**Tabla 22**

**Presentaciones, dosificación y otros datos importantes en pediatría de los ITRNN**

NOMBRE	PRESENTACIÓN	DOSIS	OBSERVACIONES
<p>Nevirapina (NVP) Viramune ®</p>	<p>Suspensión: 10 mg/ml Tabletas: 200 mg</p>	<p>RN: &lt; 2 meses: 5 mg/kg/d ó 120 mg/m<sup>2</sup>SC/d c/24 hr VO por 14 días, después 120 mg/m<sup>2</sup>SC/d VO c/12 hr x 14 días Luego 200 mg/m<sup>2</sup>SC/d c/12 hr VO Niños: 120 a 200 mg/m<sup>2</sup>SC/d c/12 hr VO NOTA: Iniciar 120 mg/m<sup>2</sup>SC c/24 hr x 14 días y luego incrementar a dosis total c/12 hr Adolescentes: 200 mg c/12 hr (iniciar con la mitad de la dosis por 14 días)</p>	<p>Toxicidad: Exantema, Stevens-Johnson, sedación, diarrea, hepatitis. Interacciones: Induce citocromo P450, Rifabutina, Rifampicina, Triazolam, Midazolam, DFH, Digoxina, Teofilina, RTV. Instrucciones: Puede administrarse con alimentos y ddI.</p>
<p>Efavirenz (EFV) Stocrin ®</p>	<p>Cápsulas: 50, 100 y 200 mg</p>	<p>No se recomienda en &lt;3 años Niños: Una vez al día VO 10 a &lt;15 kg: 200 mg 15 a &lt;20 kg: 250 mg 20 a &lt;25 kg: 300 mg 25 a &lt;32.5 kg: 350 mg 32.5 a &lt;40 kg: 400 mg 40 ó más kg: 600 mg Adolescentes: 600 mg</p>	<p>Toxicidad: Exantema, confusión, alteraciones del sueño, hepatitis. Interacciones: Astemizol, Midazolam, Triazolam, Estradiol, Warfarina, Rifampicina, Rifabutina, DFH, Carbamacepina, Fenobarbital, Ketoconazol, Claritromicina, SQV, NFV. Instrucciones: Puede darse con alimentos. Las cápsulas pueden diluirse en líquidos, administrar por las noches.</p>

d = dosis; VO = vía oral; IV = vía intravenosa; hr= horas; Sem= semanas; RN= recién nacidos; m<sup>2</sup>SC= superficie corporal.

**Tabla 23****Esquemas recomendados en caso de falla terapéutica en el paciente pediátrico**

<b>ESQUEMA INICIAL</b>	<b>CAMBIO RECOMENDADO</b>
2 ITRAN + ITRNN	2 ITRAN + LPV/r o SQV/r 2 ITRAN + IP (NFV)
3 ITRAN	1 o 2 ITRAN + ITRNN+LPV/r o SQV/r
2 ITRAN + NFV	2 ITRAN + ITRNN 2 ITRAN + LPV/r o SQV /r
2 ITRAN + IP/r (que no sea LPV/r)	2 ITRAN + LPV/r
2 ITRAN + ITRNN + NFV	2 ITRAN + LPV/r
2 ITRAN + LPV/r	No se cuenta con información de secuenciación. Se recomienda un ensayo de resistencia.

**Tabla 24****Combinaciones de ITRAN en caso de falla en el paciente pediátrico**

<b>COMBINACIÓN INICIAL</b>	<b>CAMBIO RECOMENDADO</b>
ZDV*+3TC o FTC	ZDV*+ ddI TDF + ABC
ZDV*+ddI	ABC-3TC o FTC ZDV*+3TC o FTC
d4T+3TC o FTC	ZDV*+ddI ABC+DDI TDF+ABC

\* Sólo se recomienda d4T en caso de toxicidad a ZDV.

**Tabla 25**

**Recomendaciones del manejo ARV en embarazadas sin tratamiento previo**

CD4	TRATAMIENTO RECOMENDADO	ALTERNATIVO	TRATAMIENTO RECIÉN NACIDO	CONDUCTA POST-PARTO EN LA MUJER
>350	ZDV 250-300 VO c/12 hr+3TC (150 mg VO c/12 hr + LPV/rNFV (400/100 mg VO c/12hr) Tercer trimestre incrementar La dosis de LPV/r 600/150 VO c/12 hr, reducir nuevamente 2 semanas posparto	ABC + 3TC	ZDV a 4 mg/kg/ c 12hr + 3TC 2 mg/kg/c 12 hs a partir de la 6a hora de vida por 7 días. Si hay intolerancia a VO iniciar ZDV / 1.5 mg/kg/1V	Suspender Tx ARV y remitir a servicio especializado de adultos en el transcurso del primer mes postparto <b>Evitar lactancia materna</b>
< 350	ZDV 250-300 VO c/12 hr + 3TC (150 mg VO c/12 hr) + LPV/r (400/100 mg VO c/12 hr) Tercer trimestre incrementar La dosis de LPV/r 600/150 VO c/12 hr, reducir nuevamente 2 semanas posparto	+ SQV/r (1000/100 mg VO c/12 hr) Se recomienda vigilar Funcion Hepatica.	ZDV a 4 mg/kg/ 12 hr + VO	Continuar Tx ARV y remitir a servicio especializado de adultos en el transcurso del primer mes postparto  Evitar lactancia materna
Identificación o sospecha de la infección por VIH en trabajo de parto	ZDV 250-300 VO c/12 hr + 3TC (150 mg VO c/12 hr) + LPV/r (600/150 mg VO c/12 hr) hasta la evaluación virológica e inmunológica post-parto	VO	ZDV a 4 mg/kg/ 12 hr + 3TC 2 mg/kg/ c /12 hr + NFV** a partir de la 6a hora de vida por 4 semanas	Revenir a servicio especializado de adulto en el transcurso del primer mes postparto <b>Evitar lactancia materna</b>
	Ninguno	No	ZDV a 4 mg/kg/ 12 hr + 3TC 2 mg/kg/ c /12 hr + NFV** a partir de la 6a hora de vida por 4 semanas	<b>Evitar lactancia materna</b>

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

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

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

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

Recomendar la nueva formulación de Kaletra 200/50

**Tabla 26**

**Recomendaciones del manejo ARV en embarazadas con tratamiento previo**

ESTADO ACTUAL	TIEMPO DE GESTACIÓN	MANEJO DE LA EMBARAZADA	MANEJO DEL RECIÉN NACIDO
En tratamiento	1er trimestre	Suspender tratamiento ARV si CD4 es >200. Reiniciarlo en el 2º trimestre si CV < 50 copias/ml, ajustar esquema en caso de falla virológica evitando usar ARV de riesgo. Si CD4 < 200 continuar TARAA si CV < 50 evitando ARV de riesgo excepto si el tratamiento incluye (EFV, ddI, d4T.) En caso de falla virológica ajustar esquema. (asesoría con servicios especializados)**	ZDV a 4 mg/kg c/12 hr + 3TC 2 mg/kg c/12 hr a partir de la 6a hora de vida por 7 días Si hay intolerancia a VO, iniciar ZDV 1.5 mg/kg/IV c/6hr. *
	2º y 3er trimestre	Continuar con el esquema establecido si la CV es < 50 copias/ml o cambiar si hay evidencia de falla evitando usar ARV de riesgo (asesoría con servicios especializados) **	
Tratamiento discontinuado, incluyendo aquellos casos que recibieron d monodosis de NVP en embarazos previos	1er trimestre	Si CD4 es > 200 no iniciar tratamiento. Si CD4 es <200 iniciar tratamiento de acuerdo con la tabla previa e historia previa de ARV y fármacos de riesgo.	
	2º y 3er trimestre	Iniciar tratamiento ARV de acuerdo con historia de uso de ARV evitando aquellos de riesgo (asesoría con servicios especializados) **	
	Posterior semana 36 de gestación -con o sin trabajo de parto-	De no conocer historial previo de tratamiento se recomienda: ZDV 250-300 VO c/12 hr + ABC (300 mg VO c/12 hr) + LPV/r (400/100 mg VO c/12 hr) hasta la evaluación virológica e inmunológica postparto.  Programar cesárea electiva de ser posible	ZDV a 4 mg/kg c/12 hr + 3TC 2 mg/kg/12 hr + NFV <sup>&amp;</sup> a partir de la 6ª hora de vida por 4 semanas

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

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

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

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



**Tabla 27**  
**Profilaxis primaria de las IO**

<b>ENFERMEDAD</b>	<b>INDICACIONES</b>	<b>RECOMENDADA</b>	<b>ALTERNATIVAS</b>	<b>COMENTARIOS</b>
Neumonía por <i>P. jiroveci</i>	Iniciar profilaxis: linfocitos CD4 < 200 cel/ml ó CD4 <14% ó Con Candidiasis oral ó Enfermedad definitoria de SIDA	Trimetoprim/ Sulfametoxazol (TMP/ SMX) 80/400 mg ó 160/800 mg c/24 hr <b>(AI)</b> con < 200 CD4 y <b>BII</b> de acuerdo a los otros criterios)	Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800 mg 3 veces por semana <b>(BI)</b> Ó Dapsona 50 ó 100 mg c/24 hr <b>(BI)</b>	Suspender el tratamiento con CD4 > 200 en por lo menos 2 determinaciones <b>(AI)</b>
Tuberculosis	PPD > 5 mm de induración ó en pacientes anergico, descartando Tb activa	Isoniazida 300 mg/día con piridoxina 50 mg c/24 hr durante 9 meses <b>(AII)</b>	Isoniazida 900 mg en una dosis, dos veces por semana con piridoxina 50 mg c/24 hr durante 9 meses <b>(BII)</b>	Alta incidencia de intrecacciones farmacológicas y hepatotoxicidad con esquema de rifamicina y pirazinamida, por lo cual no se recomienda*.
Toxoplasmosis	CD4 < 100 cel/ml	Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800 mg c/24 hr VO <b>(AII)</b>	Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800 mg tres veces por semana VO <b>(BIII)</b> ó Trimetoprim/ Sulfametoxazol 80/400 mg c/24 hr por semana <b>(BIII)</b> ó Dapsona 50 mg c/ 24 hr más pirimetamina 50 mg c/24 hr con ác. folínico 25 mg c/sem VO	Suspender el tratamiento con CD4 > 200 cel/mL durante más de 6 meses con terapia ARV exitosa <b>(BI)</b>
Complejo <i>Micobacterium avium</i>	Linfocitos CD4 < 50/ml	Azitromicina 1,500 mg DU una vez a la semana VO <b>(AI)</b> ó Claritromicina 500 mg c/12 hr VO <b>(AI)</b>		Suspender el tratamiento con CD4 > 100 cel/mL durante más de 6 meses con terapia ARV exitosa <b>(BII)</b>
<b>Recomendada en zonas endémicas</b>				
<i>Coccidioides immitis</i>	Serología positiva y linfocitos CD4 < 250/ml	Fluconazol 400 mg c/24 hr <b>(CIII)</b>	Itraconazol 200 mg c/ 24 hr <b>(CIII)</b>	Baja California, Chihuahua, Coahuila, Sinaloa, Sonora y Nuevo León. Arizona y California en EUA.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Riesgo ocupacional ó vivir en área hiperendémica con linfocitos CD4 < 150/ml	Itraconazol 200 mg c/24 hr VO <b>(CI)</b>		Se consideran endémicas áreas en donde existen cavernas.

\*Para mayor información de tuberculosis refiérase al capítulo de Coinfección VIH/TB. Las profilaxis primarias para Candida, citomegalovirus, criptococo, citomegalovirus o herpes no se recomiendan en la actualidad.

**Tabla 28**

**Profilaxis secundaria de las IO**

ENFERMEDAD	INDICACIONES	MEDICAMENTO	ALTERNATIVA	COMENTARIOS
<b>Recomendadas como estándar</b>				
<i>Pneumocystis jiroveci</i> (antes <i>carinii</i> )	Neumonía por <i>P. jiroveci</i> previa	Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800 mg c/24 hr VO	Dapsona 100 mg c/24 hr VO	Suspender cuando conteo de CD4 >200 en al menos 2 determinaciones
<i>Toxoplasma gondii</i>	Encefalitis por toxoplasmosis previa	Pirimetamina 25-50 mg c/24 hrs + Clindamicina 300 mg c/6 hrs c/24 hr VO + Ac folínico 10 mg c/24 hrs	Clindamicina 300-450 mg c/6 hr VO + Trimetoprim / sulfametoxazol 160/800 c/24 hrs + Leucovorin 10-25 mg c/24 hr VO (BI)	Suspender con conteo de CD4 > 200 al menos 2 determinaciones
Citomegalovirus	Enfermedad previa	Valganciclovir 900 mg VO c/24 hr	Foscarnet y Cidofovir (no disponibles en México)	Suspender con conteo de CD4 >100 en 2 determinaciones y evaluación oftalmológica
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Enfermedad documentada	Fluconazol 200 mg c/24 hr VO	Itraconazol 200 c /24 hr VO	Duración de 6 meses y CD4 >100 en 2 determinaciones
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Enfermedad documentada	Itraconazol 200 mg 200 mg c/12 hr VO	Anfotericina B 1 mg/kg IV una vez por semana	Duración de 6 meses y CD4 >100 en 2 determinaciones
<i>Coccidioides immitis</i>	Enfermedad documentada	Fluconazol 400 mg oral c/24 hr VO	Anfotericina B 1 mg/kg IV una vez por semana Itraconazol 200 mg c /12 hr VO	
<i>Salmonella sp</i>	Bacteremias	Ciprofloxacina 500 mg c/12 hr VO	Beta lactamicos (amoxicilina) según sensibilidad	
<b>Recomendada sólo en caso de recaídas o episodios frecuentes</b>				
Virus Herpes simple	Cuadros recurrentes	Aciclovir 400-800 mg c/24 hr VO	Valaciclovir 500 mg c/24 hr VO	
<i>Candida</i> orofaríngea y vaginal		Fluconazol 100-200 mg c/24 hr VO		
<i>Candida</i> esofágica	Cuadros frecuentes o recaídas	Fluconazol 100-200 c/24 hr VO		

**Tabla 29**  
**Vacunación recomendada en el adulto con infección por el VIH**

VACUNA	RECOMENDACION	OBSERVACIONES
Cólera	Sí	Viaje a zonas endémicas (protección limitada en tiempo)
Fiebre amarilla	Sí	Viaje a zonas endémica (protección por 10 años) De acuerdo con inmunidad previa
Hepatitis A	Valorar	Refuerzo cada 5 años
Hepatitis B	Sí	Revacunación anual (Sept-Oct)
Influenza A	Sí	Revacunación cada 5 años
Neumococo 23 valente	Sí	En caso de exposición y asociada a Ig
Rabia	Si	
Sarampión/Rubéola +/-Parotiditis*	Sí	Refuerzo cada 10 años
Tétanos/Difteria*	Sí	Valorar en caso de exposición.
Varicela*	No	

Se recomienda que la vacunación se aplique preferentemente con cuentas de CD4 superiores a 200 cel/mm<sup>3</sup> para asegurar mejor respuesta inmunológica. En situaciones de emergencia se podrá aplicar independientemente de la cuenta de CD4.

\* Valorar en caso de exposición. No se recomienda en embarazos menores de 14 semanas.

**Tabla 30**  
**Recomendaciones para el tratamiento de la Hepatitis por VHC**  
**en personas coinfectadas con VIH**

Duración en semanas	4	12	24	48	72	
<b>Hepatitis C</b>	ARN-VHC negativo	Genotipo 2/3	Tratamiento durante 24 sem*			
		Genotipo 1/4		Tratamiento durante 48 sem		
	ARN-VHC positivo	Descenso >2 log en ARN-VHC a las 12 sem	ARN-VHC neg	G2/3	Prolongar el tratamiento a 48 sem	
			G1/4		Tratamiento durante 72 sem	
		ARN-VHC pos	Suspender el tratamiento			
		Descenso <2 log en ARN-VHC a las 12 sem	Suspender el tratamiento			
En pacientes con infección aguda por VHC se recomienda tratamiento antiVHC, si el ARN-VHC se confirma positivo (con intervalo de 1 sem), 12 sem después de la transmisión del VHC.						

\* Con carga viral basal de VHC baja (<400,000 UI/L) y fibrosis hepática mínima.

Contraindicaciones del tratamiento anti VHC: 1) Cirrosis descompensada o historia de descompensación; 2) Leucopenia <1,500 cel/uL; 3) Trombocitopenia <50,000 cel/uL; 4) Anemia <10 g/dL; 5) Disfunción tiroidea grave y no tratada; 6) Enfermedad psiquiátrica grave; 7) Enfermedad cardíaca sintomática; 8) Enfermedades oportunistas activas; 9) Consumo activo de alcohol y drogas. El conteo celular de CD4+ <200 cel/mm<sup>3</sup> es una contraindicación relativa.

**Tabla 31**  
**Interpretación de los ensayos serológicos para el diagnóstico de infección por VHB.**

<b>Interpretación</b>	<b>Ag.sVHB</b>	<b>Ac.sVHB</b>	<b>Ac.core VHB</b>	<b>Ag.eVHB</b>	<b>Ac.eVHB</b>	<b>ADN-VHB</b>
Sin contacto previo con VHB	-	-	-	-	-	-
Infección aguda	+	-	+ (IgM)	+	-	+
Infección previa con inmunidad	-	+	+ (IgG)	-	+	-
Hepatitis B crónica	+	-	+ (IgG)	+	-	+
Infección oculta*	-	-	+ (IgG)	-	-	+
Mutante pre-core	+	-	+ (IgG)	-	+	+
Estado de portador inactivo	+	-	+ (IgG)	-	+	-
Inmunidad posterior a vacunación	-	+	-	-	-	-

\*Aún se debate la llamada infección oculta secundaria a escape inmune, la "pérdida" del antígeno de superficie en individuos con replicación activa de bajo grado también se ha relacionado a cepas mutantes para las cuales la sensibilidad de los ensayos serológicos pudiera ser inferior110.

**Tabla 32**  
**Recomendaciones terapéuticas en personas coinfectadas VIH/VHB**  
**con o sin indicación de tratamiento anti-VIH.**

<b>VIH/VHB*</b>	CD4 >350 cel/ mm <sup>3</sup>	VHB ADN <2,000 UI/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se recomienda tratamiento</li> <li>Seguimiento paraclínico cada 6-12 meses</li> </ul>		
		VHB ADN ≥2,000 UI/mL	ALT normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorizar ALT cada 3-12 meses</li> <li>Considerar la biopsia, marcadores serológicos de fibrosis o fibroScan: Los marcadores no invasivos facilitan el seguimiento a intervalos de tiempo más frecuentes con menor riesgo de complicaciones.</li> <li>Valore tratamiento: Aún con enzimas hepáticas normales. Los individuos con replicación activa del VHB presentan lesión hepática significativa.</li> </ul>	
			ALT elevada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interferón pegilado 2a, 180µg c sem durante 48 sem (PegasysMR) Los factores de respuesta favorables son: <ul style="list-style-type: none"> <li>AgeVHB positivo</li> <li>VHB genotipo A</li> <li>ALT elevada</li> <li>ADN VHB bajo</li> </ul> </li> <li>Telbivudina, 600mg QD**: <ul style="list-style-type: none"> <li>Si el ADN de VHB de mantiene detectable a las 24 sem, agregue adefovir para reducir el riesgo de resistencia</li> </ul> </li> <li>Adefovir, 10 mg QD y telbivudina** 600 mg QD durante al menos 12 meses: Opción de <i>novo</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se puede retirar el tratamiento anti-VHB con cautela en individuos con AgeVHB + que han conseguido la seroconversión a AceVHB+ o AcsVHBdurante por lo menos 6 meses.</li> </ul> </li> <li>Considerar inicio temprano de TARAA con régimen que incluya tenofovir +emtricitabina o lamivudina+INNTR o IP/r. Con INTR se presenta seroconversión del AgsVHB en un periodo aproximado de 6 meses.</li> </ul>	
	CD4 ≤350 cel/ mm <sup>3</sup>	VHB ADN <2,000 UI/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>TARAA incluyendo tenofovir +emtricitabina o lamivudina+INNTR o IP/r.</li> <li>No se recomienda sustituir al tenofovir por otro INTR no activo anti VHB en el TARAA de elección, a menos de que exista intolerancia al fármaco (ej. enfermedad renal descompensada), siendo así se recomienda añadir entecavir 1 mg/día.</li> </ul>		
		VHB ADN ≥2,000 UI/mL	Sin resistencia a lamivudina	<ul style="list-style-type: none"> <li>TARAA incluyendo tenofovir +emtricitabina o lamivudina+INNTR o IP/r.</li> </ul>	
			Con resistencia a lamivudina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustar tratamiento para incluir al menos dos agentes activos contra el VHB.</li> <li>Añadir tenofovir cuando el esquema solo contiene lamivudina o emtricitabina.</li> <li>En presencia de mutaciones de resistencia</li> </ul>	
		Personas con cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>TARAA incluyendo tenofovir +emtricitabina o lamivudina+INNTR o IP/r.</li> <li>Remitir a valoración para trasplante hepático en caso de descompensación.</li> </ul>		
	*Infección crónica de VHB con AgsVHB+ >6 meses. **La telbivudina aún no se ha aprobado para su uso en México <sup>117,155</sup> .				

**Tabla 33**  
**Recomendaciones para el tratamiento antituberculoso de pacientes con infección por VIH/SIDA**

Fase Inicial [Ej. 4 comprimidos/dosis de dotbal fase intensiva <sup>1</sup> ]			Fase de Sostén [Ej. 2 comprimidos/dosis de dotbal fase de sostén <sup>2</sup> ]			Rango de Dosis Totales (Duración Mínima)	Evidencia	
R	Drogas	Intervalo y dosis	R	Drogas	Intervalo y dosis		HIV -	HIV+
1	INH+RIF+PZA+EMB	7 días/sem x 56 do ó 5 días/sem x 40 do	1a	INH/RIF	7 d/s x 126 do ó 5 d/s x 90 do	182-130 (26sem)	AI	All
2			1b	INH/RIF	2 v/s x 36 do	92-76 (26 Sem)	AI	All**
3			1c ***	INH/RFP	1 v/s x 18 do	74-58 (26 sem)	BI	EI
			2a	INH/RIF	2 v/s x 36 do	62-58 (26 sem)	All	BII**
			2b ***	INH/RFP	1 v/s x 18 do	44-40 (26 sem)	BI	EI
			3a	INH/RIF	3 v/s x 54 do	78 (26 sem)	BI	BII**
4	INH+RIF+EMB	7 días/sem x 56 do ó 5 días/sem x 40 do	4a	INH/RIF	7 d/s x 217 do ó 5 d/s x 155 do	273-195 (39 sem)	CI	CII
			4b	INH/RIF	2 v/s x 62 do	118-102 (38 sem)	CI	CII

Pacientes con cavitación pulmonar y baciloscopías positivas a los 2 meses de tratamiento deben recibir 7 meses (31 semanas; 217 do/d ó 62 do [2 v/s] en la fase de sostén. Dosificación: EMB 15-20 mg/Kg/día de peso, INH 4-6 mg/Kg/día, RIF 8-12 mg/Kg/día, PZA. 20-30 mg/Kg/día, según la OMS. <sup>1</sup> **Cada comprimido de dotbal fase intensiva contiene:** EMB 300 mg, INH 75 mg, RIF 150 mg, PZA 400 mg. <sup>2</sup> **Cada comprimido de dotbal fase de sostén contiene:** INH 400 mg, RIF 300 mg. Abreviaturas: EMB=Etambutol, INH=Isoniacida, RIF=Rifampicina, PZA=Pirazinamida, RFP=Rifapentina, d/s= días por semana, v/s= veces a la semana, x=por, do=dosis. Definición de evidencia: A. Preferido, B. Alternativa aceptable, C. Ofrecido cuando A y B no están disponibles, E. Nunca debe ser administrado. I. Ensayo clínico aleatorizado. II. Ensayos clínicos no aleatorizados o aplicados en diferente población, III. Opinión del experto. \*\* No recomendado en paciente seropositivo con <100 CD4/mm<sup>3</sup>. \*\*\* Sólo en pacientes HIV negativos con baciloscopías negativas a los dos meses de tratamiento de fase intensiva y sin cavitación pulmonar. A los pacientes incluidos en este régimen que presenten cultivo positivo en expectoración (después de la primera fase de tratamiento) se les extenderá la fase de sostén a 7 meses.

**Tabla 34**  
**INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS.**

Situación clínica	Conteo celular de CD4	PPD o IFN-γ	Recomendación
Sin sospecha ni factores de riesgo* para TBA**	<200	Negativo	Repetir la prueba de LTBI*** una vez que comience ART y que alcance un conteo de CD4+ ≥ 200 células /μl <b>(AIII)</b> .
Sin sospecha de TBA, con factores de riesgo	<200	Negativo	Descarte TBA mediante radiografía de tórax, baciloscopias y cultivo para micobacterias. Una vez excluido el diagnóstico, considere administrar profilaxis para LTBI con isoniacida <b>(AII)</b> . Repita la prueba de LTBI una vez que comience ART y que alcance un conteo de CD4+ ≥ 200 células /μl <b>(AIII)</b> .
Sin sospecha de TBA ni factores de riesgo	≥200	Negativo	Repetir anualmente la prueba de LTBI, ya sea PPD o el análisis de liberación de interferón gamma <b>(BII)</b> .
Sin sospecha de TBA, independientemente de los factores de riesgo	Cualquiera	Positivo	Se debe descartar TBA mediante radiografía de tórax, baciloscopias y cultivo para micobacterias. Una vez excluido éste diagnóstico, ofrecer profilaxis con isoniacida para LTBI <b>(AI)</b> .
Con sospecha de TBA y/o lesiones antiguas en la radiografía de tórax	Cualquiera	Negativo	Inicie abordaje diagnóstico de tuberculosis, en caso de sospecha moderada-elevada de TBA ofrezca tratamiento antituberculosis <b>(AII)</b> . Valore referencia a médico especialista.

\* Situación de calle, historia de exposición a personas con TBA pulmonar, usuarios de drogas ilícitas, personas privadas de la libertad. \*\* Tuberculosis activa \*\*\* Tuberculosis latente. Cuando la prueba de PPD sea negativa, la cuenta de CD4 < 200 células/ml y

**Tabla 33**  
**ITS de acuerdo con síndrome producido**

<b>Síndrome</b>	<b>Patógenos primarios</b>	<b>Diagnóstico</b>
Ulcerativo	<i>T. pallidum</i> , Herpes tipo 1y 2, <i>H. ducreyi</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>C. granulomatis</i>	Sífilis, Herpes, chancroide, LGV, Granuloma inguinal
Secreción uretral en hombres	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. hominis</i> , <i>U. Urealyticum</i>	Uretritis gonocócica, Uretritis no gonocócica,
Dolor abdominal bajo	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. hominis</i>	Enfermedad pélvica inflamatoria
Secreción vaginal en mujeres	<i>T. vaginalis</i> , <i>C. albicans</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i>	Enfermedad pélvica inflamatoria, vaginosis bacteriana
Tumoraciones genitales	Virus del papiloma humano (VPH), virus del Molusco contagioso	Condilomas acuminados genitales, Moluscos contagiosos

**Tabla 34**  
**Agentes etiológicos de ITS**

<b>Bacterias</b>	<b>Virus</b>	<b>Protozoos</b>	<b>Hongos</b>	<b>Ectoparásitos</b>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Virus del herpes simple tipo 1 y 2 (VHS)	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Phthirius pubis</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Citomegalovirus (CMV)	<i>Giardia lamblia</i>		<i>Sarcoptes scabiei</i>
<i>Treponema pallidum</i>	Virus de la hepatitis B (VHB)	<i>Trichomonas vaginalis</i>		
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Virus del papiloma humano (VPH)			
<i>Mycoplasma hominis</i>	Virus del molusco contagioso (papovavirus) (VMC)			
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)			
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>				

**Tabla 35**

**Infecciones de transmisión sexual causales de úlceras**

ENFERMEDAD	ETIOLOGIA	INCUBACION	CUADRO CLINICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Herpes genital	Herpes virus tipo 1 y 2	3 a 6 días	Úlceras dolorosas confluentes, únicas o múltiples con borde eritematoso	Clínico Tinción de Tzank Inmunofluorescencia.	Aciclovir 400 mg vo c- 8 hs 7 a 10 días Aciclovir 200 mg 5 veces al día 7 a 10 días Valaciclovir 1 gr vo c- 12 hs 7 a 10 días.
Sífilis	<i>T. pallidum</i>	9 a 90 días	<u>Primaria.</u> Chancro indoloro. <u>Secundaria:</u> Exantema diseminado, alopecia. Latente temprana y Latente tardía asintomatica <u>Terciaria.</u> Afección SNC (tabes, demencia) piel (gomos), arterias (aneurismas).	VDRL, RPR, FTA	Penicilina benzatínica 2.4 millones dosis única Doxiciclina 100 mg vo c- 12 hs 14 días Ceftriaxona 1 gr im c- 24 hs 8 a 10 días. LATENTE TEMPRANA Penicilina benzatínica 2.4 millones IM dosis unica LATENTE TARDIA Penicilina benzatínica 7.2 Millones en 3 dosis en intervalos de una semana Neurosifilis penicilina cristalina 18- 24 illones iv por 14 días
Chancroide	<i>Haemophilus ducreyi</i>	3 a 6 días	Lesiones ulcerativas con bordes irregulares, mal definidos, dolorosas, friables y con fondo necrótico.	Tinción de Gram, Cultivo de la bacteria	Azitromicina 1 gr V.O. Ceftriaxona 250 mg im dosis única Ciprofloxacina 500 mg voc-12 hs 3 días.

**Tabla 35 bis**

<b>ENFERMEDAD</b>	<b>ETIOLOGIA</b>	<b>INCUBACION</b>	<b>CUADRO CLINICO</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
Linfogranuloma venéreo	<i>Chlamydia trachomatis</i> tipo L1,L2,L3	Entre 5 a 21 días	Una vesícula en genitales asintomática evoluciona con inflamación y úlcera Dos semanas después de la lesión primaria se presenta crecimiento de gagglios linfáticos inguinales en un tercio de los casos es bilateral confluyen para exhibir una gran masa llegando a formar un pliegue ( en el ligamento de Poupart) la piel se torna roja-violácea , se foma un "bubón" el cual se fistuliza	Clínico Fijación de complemento > 1:64 Inmunofluorescencia.	Doxiciclina 100 mg vo c-12 hs 3 semanas. Eritromicina 500 mg vo c-6 hs 3 semanas.
GRANULOMA INGUINAL	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	3 días a 6 meses, promedio 30 días	Una o más pápulas crecen y forman nódulos subcutáneos los cuales se erosionan y producen úlceras bien definidas de aspecto limpio, serpiginosas no dolorosas, las lesiones exhiben tejido de granulación, aspecto hipertrófico, vegetante, blando, sangran fácilmente.		Doxiciclina 100 mg vo c-12 hs 3 semanas. Azitromicina 1 gr v.o, 3 semanas Ciprofloxacina 750 mg v. O. C- 12 hs 3 semanas

**Tabla 36**

**Infecciones de transmisión sexual causales de secreción**

ENFERMEDAD	AGENTE ETIOLÓGICO	INCUBACIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Uretritis Gonococica	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2 a 7 días	Secreción mucopurulenta según la afectación en uretra, cerviz, vagina, etc.	Clínico Tinción de Gram con presencia de diplococos intracelulares Cultivo PCR en orina	Ceftriaxona 125 mg IM dosis única Cefixima 400 mg VO dosis única. Ceftriaxona 500 mg VO dosis única.
Uretritis No gonococica	<i>Chlamydia trachomatis</i>	2 días a 3 semanas	Por lo general es asintomática; en mujeres puede ocasionar disuria y dolor pélvico que es indicativo de una complicación, la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). En hombres puede haber disuria y secreción uretral escasa de aspecto mucóide.	Estudio de frotis Presencia de leucocitos Prueba positiva de estereasa Piuria IFD	Azitromicina 1 gr VO dosis única. Doxiciclina 100 mg VO c/12 hs 7 días. Evaluar metronidazol 2 gr VO dosis única. Amoxicilina 500 mg VO c/8 hs 7 días.
Tricomoniasis	<i>Trichomona vaginalis</i>	4 a 20 días	Flujo vaginal con mal olor, prurito vulvar, dispareunia.	Examen directo con solución salina	Metronidazol 500 mg VO c/12 hs 7 d Metronidazol 0.75% gel 1 vez al día 7 días intravaginal. Clindamicina 2% crema. Aplicar 5 gr (un aplicador x la noche) 7 días. Clindamicina 300 mg c/12 hs 7 días. Clindamicina óvulos 100 mg intravaginal c/24 hs 3 días.
Candidiasis	<i>Candida albicans</i>	4-28 días	Secreción blanca viscosa adherido a paredes vaginales acompañado de eritema, prurito, dispareunia puede abarcar a región perianal.	Clínico Examen directo. Prueba de KOH al 10% se identifica levaduras o pseudo hifas	Fluiconazol 150 mg VO dosis única.
Vaginitis bacteriana	<i>Gardnerella vaginalis, Mycoplasma h, Ureaplasma urealyticum, Mobilincus sp</i>	4-21 días	Flujo vaginal de color blanco-grisáceo maloliente, en caso de tener participación de <i>Gardnerella vaginalis</i> "olor a pescado"	Toma directa de secreción aplicar criterior de Amsel: ♦ Secreción blanca-grisácea ♦ PH >4.5 ♦ P.positiva KOH Células clave	Metronidazol 500 mg VO c/12 hs 7 d. Metronidazol 0.75% gel 1 vez al día 7 días intravaginal. Clindamicina 2% crema. Aplicar 5 gr (un aplicador x la noche) 7 días. Clindamicina 300 mg c/12 hs 7 días. Clindamicina óvulos 100 mg intravaginal c/24 hs 3 días.

**Tabla 37**

**Infecciones de transmisión sexual causales de tumoraciones**

ENFERMEDAD	AGENTE ETIOLÓGICO	INCUBACIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Condilomas acuminados o verrugas genitales	Virus del papiloma humano (VPH)	6 semanas a 4 meses	Tumoraciones benignas en la región anogenital causados por el VPH genotipos 6 y 11 en 90% de los casos.  Los pacientes con esta infección pueden estar infectados con VPH oncogénicos del tipo 16 y 18 asociado a neoplasia intraepitelial (NI) o cáncer anogenital.	Clínico Biopsia e histopatología	Podofilotoxina 0.15% crema Imiquimod 5% en crema. Crioterapia con nitrógeno líquido o por crioprobos. Podofilina 10-30% en tintura, aplicación por el personal médico capacitado. Ácido tricloroacético (ATC) o bicloroacético (ABC) al 80-90%. Remoción quirúrgica por medio de escisión con tijeras o bisturí, electrocirugía.
Molusco contagioso	Poxvirus	2 a 7 semanas	Presencia de pápulas perladas con umbilicación central que aparecen en la piel de genitales o zonas adyacente de evolución lenta progresiva		Curetaje,  Crioterapia con nitrógeno líquido.  Imiquimod
<b>Ectopárasitos</b>					
Pediculosis del pubis	<i>Phtirus pubis</i>	8 a 10 días	Caracterizada por prurito intenso en genitales, dando como resultado excoriaciones e infecciones secundarias en piel.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lindano al 1%,</li> <li>• Permetrinas más piperonyl butóxido</li> <li>• Permetrinas al 1%</li> </ul>
Escabiasis	<i>Sarcoptes scabiei</i>	2 a 4 semanas	Pápulas eritematosas muy pruriginosas, costras hemáticas en el cuerpo, las cuales se diseminan; en el adulto respeta la cara y el tercio inferior de piernas.		<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Permetrina en crema a 2.5%</li> <li>◆ Tiabendzol a 5% en crema</li> <li>◆ Ivermectina 200 a 250 microgramos /kg VO dosis única</li> <li>• Loción de lindano al 1% (cada vez se prescribe menos por su efecto neurotóxico)</li> </ul>

## Apéndices

## 1. El costo de la terapia ARV en México

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

Desde el año 2000 se han establecido negociaciones con la industria farmacéutica para la disminución de precios, con el objetivo de alcanzar a cubrir a todas las personas con VIH y requieren tratamiento en todo el territorio nacional. Hasta el día de hoy se cuenta con la mayoría de medicamentos de patente, lo que garantiza la eficacia del mismo.

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

La **Tabla 38** ejemplifica el costo de algunos de los ARV en forma individual y de las combinaciones recomendadas de primera y segunda línea para enero del 2007.

**Tabla 38**  
**Costos de tratamiento ARV en México**

Clave	Medicamento	Costo unitario 2007*	Costo unitario 2008*	Costo/Día 2008**	Costo Anual 2008**
4272	Abacavir, Sol. 2 gr	\$965	\$579	DAP	DAP
4273	Abacavir, Tab. 300 mg.	\$2,365	\$1,419	\$47	\$17,026
4371	Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg, Tab. (Kivexa®)	\$3,000	\$2,250	\$75	\$27,000
4266	Atazanavir, Cap. 150 mg.	\$3,603	\$2,883	\$96	\$34,591
	Darunavir, Tab. 300 o 600 mg	\$6,600	\$6,105	\$204	\$73,260
5322	Didanosina, Cap. 250 mg.	\$682	\$706	\$24	\$8,474
5323	Didanosina, Cap. 400 mg.	\$1,097	\$1,135	\$38	\$13,623
5266	Didanosina, Sol. Oral 2 mg.	\$244	\$244	DAP	DAP
5270	Didanosina, Tab. 100 mg.	\$238	\$238	\$16	\$5,712
4370	Efavirenz, Tab. 600 mg.	\$778	\$459	\$15	\$5,506
4396	Emtricitabina 200 mg / Tenofovir 300 mg, Tab. (Truvada®)	\$3,000	\$2,310	\$77	\$27,720
4276	Emtricitabina, Cap. 200 mg	\$1,000	\$900	\$30	\$10,800
4269	Enfuvirtida 108 mg, Sol. Amp	\$23,888	\$20,308	\$677	\$243,702
5293	Estavudina, Cap. 15 mg.	\$370	\$370	\$12	\$4,440
5294	Estavudina, Cap. 40 mg.	\$119	\$119	\$4	\$1,428
4278	Fosamprenavir, Tab. de 700 mg	\$3,570	\$2,747	\$92	\$32,966
5279	Indinavir, Cap. 400 mg.	\$925	\$925	\$21	\$7,400
4271	Lamivudina, Sol. Oral 10 mg.	\$920	\$920	DAP	DAP
5282	Lamivudina, Tab. 150 mg.	\$2,148	\$1,000	\$33	\$12,000
4268	Lamivudina 150 mg / Zidovudina 300 mg, Tab. (Combivir®)	\$2,569	\$2,055	\$69	\$24,661
5288	Lopinavir 200 mg/ Ritonavir 50 mg, Tab. (Kaletra®)	\$4,688	\$3,750	\$125	\$45,005
5276	Lopinavir / Ritonavir, Sol. (Kaletra®)	\$2,601	\$2,601	DAP	DAP
5259	Nevirapina, Sol. 1 gr	\$473	\$369	DAP	DAP
5296	Nevirapina, Tab. 200 mg.	\$389	\$389	\$13	\$4,668
	Raltegravir, Tab. 800 mg.		\$6,581	\$219	\$78,972
5281	Ritonavir, cáp. 100 mg.	\$2,392	\$2,226	\$29	\$10,273
5290	Saquinavir, cáp. 500 mg.	\$2,747	\$2,452	\$82	\$29,429
4277	Tenofovir tableta 300 mg	\$2,000	\$1,800	\$60	\$21,600
4274	Tipranavir tabs 250 mg	\$4,855	\$4,369	\$146	\$52,432
4257	Zidovudina, cáp. 100 mg.	\$142	\$142	\$5	\$3,408
5274	Zidovudina, cáp. 250 mg.	\$142	\$142	\$5	\$3,408
5273	Zidovudina, sol. Oral 1 g./100	\$499	\$499	DAP	DAP

DAP: Dosis ajustada a peso, el costo no fue calculado. \*El costo de los tratamientos ARV se basa en el precio de gobierno e incluye los costos de medicamentos genéricos y genéricos intercambiables disponibles en nuestro país. \*\*El costo de didanosina en Tab. se basó en la dosis recomendada para individuos con peso corporal >60 Kg. La estimación de costo de los IP, utilizó la dosis recomendada en esquemas reforzados con RTV. El costo de ritonavir se basó en la prescripción más común (RTV 100 mg VO BID).

## Glosario de conceptos y abreviaturas

### Conceptos

**Adenopatía.** Cualquier enfermedad que comprometa los ganglios linfáticos, que generalmente implica aumento de tamaño de los mismos.

**Agente patógeno.** Cualquier microorganismo o material productor de enfermedad.

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

**Análisis fenotípico, Phenotypic assay.** Procedimiento para medir el crecimiento viral en presencia de diferentes concentraciones del fármaco. Sirve para evaluar la resistencia del VIH del paciente a diferentes antirretrovirales.

**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.** 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.

**Antimicótico.** Sustancia que destruye o inhibe la proliferación de un hongo.

**Antineoplásico.** Sustancia que evita el desarrollo, el crecimiento o la proliferación de células tumorales malignas.

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

**Aparato genitourinario.** Los órganos que intervienen en la producción y excreción de orina y la reproducción. También se le llama vías genitourinarias, aparato urogenital o conducto urogenital.

**Bacteria.** Microorganismo unicelular que puede ser causal de enfermedad en el ser humano.

**Candidiasis vaginal.** Infección de la vagina causada por *Candida* (especialmente *Candida albicans*), un hongo levaduriforme. Se presenta con síntomas de dolor.

prurito, enrojecimiento y placas blancas en la pared vaginal.

**Carga viral.** La concentración del VIH en la sangre circulante medida como número de materiales genéticos en plasma

**Células de Langerhans (dendríticas).** Células dendríticas en la piel o genitales que escogen un antígeno o virus y lo transportan a los ganglios linfáticos.

**Combinación base de ARV, Esqueleto, Backbone**

Combinación base de antirretrovirales, generalmente compuesta por dos ITRAN a los cuales se agregan otros ARV para conformar un esquema TARAA.

**Condiloma acuminado.** Verruga en la región genital y perianal causada por el virus del papiloma humano que es infecciosa y autoinoculable (es decir, se puede transmitir por inoculación de una parte del cuerpo a otra). También recibe el nombre de verruga genital, verruga venérea o verruga acuminada.

**Consentimiento informado.** Permiso concedido por un participante en un ensayo (que incluye investigación médica) o una prueba de diagnóstico, después de recibir amplia información sobre los mismos. Esta es una declaración de confianza entre la institución que realiza el procedimiento de investigación y la persona (por ejemplo, el paciente) a quien se pretende realizar los procedimientos de investigación.

**Crioterapia.** Uso de nitrógeno líquido para congelar y destruir una lesión o un tumor pequeño, a veces empleado para provocar cicatrización y curación a fin de evitar que una afección se propague.

**Criptosporidiosis.** Enfermedad diarreica causada por el protozooario *Cryptosporidium parvum*, que prolifera en el intestino. Es una infección oportunista que define el SIDA en personas infectadas por el VIH.

**Criterios de inclusión.** Normas médicas y sociales que determinan si una persona puede ingresar o no a un ensayo clínico.

**Criterio de valoración.** Clase de datos empleados para comparar el resultado en diferentes grupos de un ensayo clínico. Los criterios de valoración comunes comprenden toxicidad grave, avance de la enfermedad o defunción.

***Cryptococcus neoformans.*** Hongo encontrado en suelo contaminado con estiércol de pájaros que es causante de meningitis y enfermedad diseminada en el paciente con VIH/SIDA.

***Cryptosporidium.*** El protozooario *Cryptosporidium parvum* es un parásito que causa criptosporidiosis. Se encuentra en el intestino de los animales y puede transmitirse al ser humano por contacto directo con un animal infectado, por beber agua o comer alimentos contaminados.

**Cuello uterino, cervix.** Extremo inferior del útero que se abre hacia la parte superior de la vagina.

**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.

**Chancroide.** Infección de transmisión sexual sumamente contagiosa causada por la bacteria *Haemophilus ducreyi*.

**Choque anafilático.** Reacción alérgica potencialmente mortal relacionada frecuentemente a medicamentos y cuyos síntomas comprenden dificultad respiratoria, accesos violentos de tos y opresión retroesternal, pérdida del estado de alerta, y puede llegar al paro cardiorrespiratorio.

**Demencia.** Deterioro de la capacidad intelectual (es decir, pérdida de las facultades mentales) de origen orgánico, que afecta la capacidad de una persona para funcionar en un medio social u ocupacional. Véase Complejo de demencia causado por el SIDA.

**Derivado Proteínico 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.

**Dermatitis seborreica.** Enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se caracteriza por eritema moderado; escama seca que se localiza en la parte media de la cara, las orejas, la región supraorbital (por encima de la órbita de los ojos), el ombligo, los órganos genitales y, especialmente, el cuero cabelludo. Es frecuente en pacientes con VIH/Sida.

**Desensibilización.** Aumento gradual de la dosis administrada de un medicamento para superar las reacciones alérgicas graves.

**Diagnóstico.** La determinación de la presencia de una enfermedad o infección específica, generalmente lograda mediante evaluación de los síntomas clínicos y análisis de laboratorio.

**Displasia.** Cualquier desarrollo anormal del tamaño, forma y organización de las células.

**Displasia cervicouterina.** Anomalía del tamaño, la forma, organización de las células del cuello uterino. A menudo es una lesión precursora del cáncer cervicouterino. Varios estudios indican un aumento de la prevalencia de displasia cervicouterina en las mujeres infectadas por el VIH por la asociación con el virus del papiloma humano.

**Efectos 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.

**Elevación pasajera de CV, Blips.** Detección transitoria de una carga viral después de un periodo 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.

**Enfermedad pélvica inflamatoria.** Afección ginecológica causada por una infección (por lo general, de transmisión sexual) que se propaga de la vagina a la parte superior del aparato reproductor de la mujer en la cavidad pélvica.

**Fluctuaciones logarítmicas, Log changes.** Los cambios de la carga viral se notifican a menudo como fluctuaciones logarítmicas. Este término matemático denota una fluctuación del valor del objeto de medición por un factor de 10. Por ejemplo, si la carga viral básica determinada con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa fuera de 20,000 copias/ml de plasma, un aumento exponencial de 1 equivale a un aumento a 200,000 copias/ml de plasma, o sea un aumento de 10. Un aumento exponencial de 2 equivale a 2'000,000 copias/ml de plasma, o sea un aumento de 100.

**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 Vvacunación, 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.

**Interrupción estructurada del tratamiento, Structured Treatment Interruption (STI).** Interrupción planeada del tratamiento mediante la suspensión de todos los antirretrovirales por un tiempo variable, generalmente dependiente de los niveles de linfocitos CD4+ que tiene por objeto estimular la inmunidad en contra del virus. Estudios recientes han demostrado que la progresión de la enfermedad al interrumpir el tratamiento es más rápida, razón por la cual es una maniobra que no debe realizarse.

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

**Lípidos.** Cualquier grupo de grasas y compuestos similares a las grasas, incluso esteroides, ácidos grasos y muchas otras sustancias.

**Lipodistrofia.** Conjunto 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 intrabdominal).

**MegaTARAA, MEGA-HAART.** También llamado poliquimioterapia de rescate. Regímenes de salvamento o rescate que contienen 6 o más medicamentos antirretrovirales para los pacientes con tratamiento previo extenso.

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

**Neoplasia intraepitelial cervical.** Displasia precancerosa del epitelio del cuello uterino.

**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 linfoides.** 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 allí.

**Osteonecrosis.** Muerte generalizada del tejido óseo, siendo la osteonecrosis de la cadera común en los pacientes infectados por el VIH.

**Prueba de inmunoabsorción enzimática.** Es el inmunoanálisis enzimático llamado ELISA para determinar la presencia de anticuerpos contra el VIH en la sangre o la saliva.

**Prueba de la función hepática.** Prueba que mide la concentración sanguínea de cualquiera de varias enzimas (por ejemplo, aspartatoaminotransferasa y alanina-aminotransferasa) producidas por el hígado. Los valores altos en esta prueba son señal de posible lesión hepática.

**Punto de estabilización del VIH, Set point.** Punto de equilibrio entre el virus y el sistema inmunitario del cuerpo expresado como la medida de la carga viral que se establece al cabo de pocas semanas o meses de iniciarse la infección y presuntamente permanece en ese nivel por un periodo indefinido. Se cree que entre mayor es la carga viral más rápida es la progresión a enfermedad.

**Quimiocinas, Chemokines.** Las quimiocinas son moléculas mensajeras segregadas por los linfocitos CD8+, cuya principal función es atraer los linfocitos a los sitios de infección y cuyos receptores son CCR5 y CXCR4. Varias quimiocinas —llamadas RANTES, MIP-1A y MIP-1B— impiden la duplicación del VIH al ocupar esos receptores.

**Reacción adversa.** Ver Efectos Secundarios.

**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.

**Rebote, Rebound.** Aumento en la carga viral que se presenta después de un descenso debido a tratamiento ARV y que no es un evento transitorio.

**Redistribución de la grasa.** Ver Lipodistrofia.

**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 Kaposi.** 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 afectar también vísceras.

**Sífilis.** Enfermedad principalmente de transmisión sexual causada por una bacteria en forma de espiroqueta llamada *Treponema pallidum* y que se manifiesta por una úlcera indolora (chancro) localizada en genitales o áreas aledañas.

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

**TARAA.** Siglas que definen a la combinación de medicamentos ARV que son suficientes para controlar la replicación viral (Terapia Anti Retroviral 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 salvamento.** Llamado también 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.

**Triglicéridos.** Compuestos formados por un ácido graso. En relación con el VIH, algunos pacientes que reciben terapia ARV presentan marcada elevación de la concentración de triglicéridos.

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

**Úlceración genital.** Lesión ulcerativa en los genitales causada por infección de transmisión sexual, como herpes, sífilis o chancroide. La presencia de úlceras genitales puede aumentar el riesgo de transmisión del VIH.

**Uso compasivo.** Método para proporcionar tratamiento experimental de uso humano antes de recibir la autorización final de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Este procedimiento se destina a personas muy enfermas que no tienen otras posibilidades de tratamiento.

**Virgen, Naive.** Persona con VIH que no ha recibido previamente ARV.

**Virus.** Microorganismo compuesto principalmente de ácido nucléico; pueden ser ADN o ARN y una cubierta lípido-proteica y que necesita de una célula para su reproducción.

**Virus del papiloma humano, Human papilloma virus (HPV).** Este virus se transmite por contacto sexual, causa verrugas genitales y es agente causal de la displasia y de cáncer cervicouterino.

**Virus salvaje, Wild-type virus.** Tipo original del VIH, no modificado por resistencia a los antirretrovirales.

## Abreviaturas

Abac	Área Bajo la Curva
ABC	Abacavir
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
Ags	Antígeno de superficie
Age	Antígeno "e"
AL	Acidosis Láctica
ALT	Alanil Transaminasa
APV	Amprenavir
ARV	Antirretroviral
ARN	Acido Ribonucleico
ATZ	Atazanavir
ZDV	Zidovudina
BAAR	Bacilo Alcohol Acido Resistente
BCG	Bacilo de Calmette y Garin
bid	dos veces al día
BM	Biometría Hemática
C	Cultivo
CaCu	Cáncer cervicouterino
CDC	Siglas en inglés de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos
CD4	Linfocitos CD4 (algunos autores lo utilizan como CD4+, aunque en realidad es sólo un equivalente de CD4)
CENSIDA	Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/Sida
Cmin	concentración mínima
CMV	Citomegalovirus
COL	Colesterol
CONASIDA	Consejo Nacional para la Prevención y Control del Sida
CV	Carga Viral
d	Dosis
d4T	Estavudina
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
DIU	Dispositivo Intrauterino
DLV	Delavirdina
DM	Diabete Mellitus

DRV	Darunavir
DT	Toxoide Difteria, Tétanos
EC	Capa Entérica
EF	Examen Fresco
EFV	Efavirenz
FDA	Food and Drugs Administration, de Estados Unidos
f-APV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
GI	Gastrointestinal
GGT	Gama Glutamil Traspeptidasa
IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de la Fusión
IFN	Interferón
IM	Intramuscular
IO	Infecciones Oportunistas
IP	Inhibidor de la Proteasa
IRM	Imagen por Resonancia Magnética
ITRAN	Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos a Nucleósidos
ITRNN	Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósidos
ITRS	Interrupciones de Tratamiento Supervisados
ITS	Infecciones de Transmisión Sexual
IV	Intravenosa
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LG	Linfodenopatía Generalizada
LGP	Linfodenopatía Generalizada Persistente
LNH	Linfoma No Hodgkin
LPV/r	Lopinavir con dosis bajas de Ritonavir
MAC	Complejo Mycobacterium avium intracelular
m2sc	Superficie corporal
NFV	Nelfinavir
NP	Neuropatía Periférica
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPV	(Sabin) Inmunización Antipoliomelítica de Virus Vivos Atenuados
Papanicolau	Citología Cervical

PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PFH	Pruebas de Función Hepática
PPD	Derivado Proteico Purificado
PPE	Profilaxis Post-Exposición
qd	cuatro veces al día
QS	Química Sanguínea
r	Dosis bajas de Ritonavir
RN	Recién Nacido(a)
RTV	Ritonavir
SA	Sin ajuste de dosis
Sem	Semanas
sida	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
SQV	Saquinavir
T 20	Enfuvirtida
TAES	Terapia Altamente Supervisada
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TARAA	Terapia Antirretroviral Altamente Activa
TB	Tuberculosis
TBMFR	Tuberculosis Multi Fármaco Resistente
TDF	Tenofovir
TG	Tinción de Gram
TMP/SMX	Trimetoprim/Sulfametoxazol o Co-Trimoxazol
TPV	Tipranavir
Trig	Triglicéridos
TS	Trabajadoras y trabajadores de la Salud
3TC	Lamivudina
Tx	Tratamiento
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VHS	Virus del Herpes Simple
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VO	Vía Oral
VPH	Virus de Papiloma Humano
VPI	(Salk) Inmunización Antipoliomelítica de Virus Inactivados
Wb	Western

## **6. Bibliografía**

- <sup>1</sup> Secretaría de salud de los Estados Unidos Mexicanos. Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-1993, para la prevención y control de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. México: Comité Consultivo Nacional de Normalización de Servicios de salud, Diario oficial de la Federación; 1993. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/010ssa23.html> Acceso (27-02-2008).
- <sup>2</sup> McNeil, Sheffield JVL, Bartlett JG. Core elements of HIV primary care. En: Bartlett JG, Cheever LW, Johnson MP and Paauw DS Eds. A guide to primary care of people with HIV/AIDS. 1<sup>st</sup> ed. US: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, HIV/AIDS Bureau; 2004. p. 13-19.
- <sup>3</sup> Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, Oleske JM, Libman H, Currier JS, Stone VE and Kaplan JE. Primary care guidelines for the management of persons infected with Human Immunodeficiency Virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 609-629.
- <sup>4</sup> Centers of Disease Control and prevention. 1993 revised classification system for VIH infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*. 1992; 41 (N.º RR-17): 1-19.
- <sup>5</sup> Moore RD. Initial evaluation. Johns Hopkins POC-IT Center [sede Web]. Baltimore: Hopkins-hivguide.org; 08-10-2007 [- ; acceso 27-02-2008]. Disponible en: [http://www.hopkins-hivguide.org/management/miscellaneous/initial\\_evaluation.html](http://www.hopkins-hivguide.org/management/miscellaneous/initial_evaluation.html)
- <sup>6</sup> Calza AM, Preventive counseling, screening, and therapy for the patient with newly diagnosed HIV infection. *Am Fam Physician*. 2006; 73:271-280.
- <sup>7</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acceso(27-02-2008).
- <sup>8</sup> Grinspoon S and Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV infected adults. *N Engl Jou Med*. 2005; 352: 48-62.
- <sup>9</sup> Harris M, Zalunardo N, Bonner S, Werb R, Valyi M, Montaner JSG. Use of estimated glomerular filtration rate to predict renal toxicity in patients receiving tenofovir DF. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; ;San Francisco, USA. Abstract 750.
- <sup>10</sup> WHO: HIV/AIDS program. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach. WHO/HTM/HIV, Geneva, Switzerland. 2006 rev; 13-16.
- <sup>11</sup> Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JSG, Schooley RT, Jacobsen DM, Thompson MA, Carpenter CCJ, Fischl MA, Gazzard BG, Gatell JM, Hirsch MS, Katzenstein DA, Richman DD, Vella S, Yeni PG, Volberding PA. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2006; 296:827-843.
- <sup>12</sup> Panel of the European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV adults in Europe. European AIDS Clinical Society. 2008; 6.
- <sup>13</sup> El-Sadr W and SMART Study Group. Re-initiation of ART in the CD4+guided ART Interruption Group in the SMART Study Lowers Risk of Opportunistic disease or death. *Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; February 3-6, 2008; Boston, Mass. Abstract 36.
- <sup>14</sup> Lodwick R, Porter K, Sabin C, Ledergerber B, Cozzi-Lepri A, Khaykin P, Mocroft A, Jacobson L, de Wit S, Phillips A, and Study Group on Death Rates at High CD4 Count in Antiretroviral Naïve Patients. Age- and Sex-specific Death Rates in ART-naïve Patients with CD4 Count above 350 cells/mm<sup>3</sup> Compared with the General Population. *Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; February 3-6, 2008; Boston, Mass. Abstract 141.
- <sup>15</sup> Montaner J. Highly active antiretroviral therapy and HIV transmission. *Lancet*. 2006; 368:1647.

- <sup>16</sup> National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV infected adults and adolescents. AIDS info web site. June 18<sup>th</sup>, 2008;1-286. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/Default.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=On> Acceso (05-10-2008).
- <sup>17</sup> Zolopa A, Andersen J, Komarow L, Sánchez A, Suckow C, Sanne I, Hogg E, Powderly W and ACTG A5164 Study Team.: Immediate vs. deferred ART in the Setting of Acute AIDS-related Opportunistic Infection: Final Results of a Randomized Strategy Trial, ACTG A5164. *Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; February 3-6, 2008; Boston, Mass. Abstract 142.
- <sup>18</sup> Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1: a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of HLA-B\*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). In: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Sydney, Australia; 2007.
- <sup>19</sup> Saag M, Balu R, Brachman P, et al. High sensitivity of HLA-B\*5701 in whites and blacks in immunologically-confirmed cases of abacavir hypersensitivity. In: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Sydney, Australia; 2007.
- <sup>20</sup> Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7(4):218-230.
- <sup>21</sup> Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17(8):1179-1193.
- <sup>22</sup> Gallant J, Pozniak A, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV through 96 weeks in antiretroviral treatment-naïve patients. In: XVI International AIDS Conference. Toronto, Canada; 2006.
- <sup>23</sup> Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354(3):251-160.
- <sup>24</sup> Arribas J, Pozniak A, Gallant J, et al. Three-year safety and efficacy of emtricitabine (FT)/tenofovir DF (TDF) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) in antiretroviral treatment-naïve patients. In: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia; 2007.
- <sup>25</sup> Smith KY, Fine D, Patel P, et al. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with once-daily lopinavir/ritonavir through 48 weeks in the HEAT Study. In: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA; 2008.
- <sup>26</sup> Haubrich RH, Riddler S, DiRienzo G, et al. Metabolic Outcomes of ACTG 5142: A Prospective, Randomized, Phase III Trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. In: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, C.A.; 2007.
- <sup>27</sup> Saag MS, Cahn P, Raffi Fo, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004;292(2):180-189.
- <sup>28</sup> Robbins GK, Gruttola VD, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349(24):2293-2303.
- <sup>29</sup> Boubaker K, Flepp M, Sudre P, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001;33(11):1931-1937.
- <sup>30</sup> Coughlan ME, Sommadossi JP, Jhala NC, Many WJ, Saag MS, Jhonson VA. Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases. *Clin Infect Dis* 2001;11(33):1914-1921.
- <sup>31</sup> Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, Khoo SH, Back DJ. Effects of Drugs on 29,39-Dideoxy-29,39-Didehydrothymidine Phosphorylation In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(6):1231-1236.

- <sup>32</sup> Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000;182(1):321-325.
- <sup>33</sup> Bethell R, Adams J, Muys JD, et al. Pharmacological Evaluation of a Dual Deoxycytidine Analogue Combination: 3TC and SPD754. In: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, California.; 2004.
- <sup>34</sup> Gilliam BL, Sajadi MM, Amoroso A, Davis CE, Cleghorn FR, Redfield RR. Tenofovir and abacavir combination therapy: lessons learned from an urban clinic population. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21(4):240-246.
- <sup>35</sup> Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006;42(2):283-290.
- <sup>36</sup> Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 2):S80-S90.
- <sup>37</sup> Brinker Md, Wit FW, Dillen PMW-v, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14(18):2895-2902.
- <sup>38</sup> Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-Sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2008;358(20):2095-2106.
- <sup>39</sup> Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(7):769-781.
- <sup>40</sup> Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292(2):191-201.
- <sup>41</sup> Leth Fv, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363(9417):1253-1263.
- <sup>42</sup> Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(2):161-167.
- <sup>43</sup> Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 2006;20(5):711-718.
- <sup>44</sup> Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346(26):2039-2046.
- <sup>45</sup> Murphy R, daSilva B, McMillan F. Seven year follow-up of a lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based regimen in antiretroviral (ARV)-naïve subjects. In: 10th European AIDS Conference. Dublin, Ireland; 2005.
- <sup>46</sup> Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J. Saquinavir/r (SQV/r) BiD versus lopinavir/r (LPV/r) BiD, plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD as initial therapy in HIV-1 infected patients: the GEMINI study. In: 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain; 2007.
- <sup>47</sup> Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(1):22-32.
- <sup>48</sup> Gathe JCJ, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004;18(11):1529-1537.
- <sup>49</sup> Leeuwen Rv, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003;17(7):987-999.
- <sup>50</sup> Eron JJ, Yeni P, Gathe JJ, et al. 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* 2006;368(9534):476-482.

- <sup>51</sup> Ruane PJ, Lubber AD, Wire MB, et al. Plasma amprenavir pharmacokinetics and tolerability following administration of 1,400 milligrams of fosamprenavir once daily in combination with either 100 or 200 milligrams of ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(2):560-565.
- <sup>52</sup> Johnson MA, Gathe JCJ, Ponzamczar D, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(2):153-160.
- <sup>53</sup> Clumeck N, Lunzen JV, Chiliade P, et al. ARTEMIS - Efficacy and Safety of Lopinavir (BID vs QD) and Darunavir (QD) in Antiretroviral-naïve Patients. In: 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain: The European AIDS Clinical Society (EACS) 2007.
- <sup>54</sup> Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JM. Duration and Predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS*. 2002;16(2):201-207.
- <sup>55</sup> Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Ruiz L, Clotet B, Loveday C, Kjaer J *et al.* Evolution of drug resistance in HIV infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS*. 2007;21(6):721-732.
- <sup>56</sup> Manheimer S, Fiedland G, Matts J, Childs C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1115-1121.
- <sup>57</sup> Günthard HF, Wong JK, Spina CA, Ignacio C, Kwok S, Christopherson C *et al.* Effect of influenza vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2000;181(2):522-531.
- <sup>58</sup> García-Gascó P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Vispo E *et al.* Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(3):699-704.
- <sup>59</sup> Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F *et al.* Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*. 2002;16(3):369-379.
- <sup>60</sup> Kantor R, Shafer RW, Follansbee S, Taylor J, Shilane D, Hurley L *et al.* Evolution of resistance to drugs in HIV-1 infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(11):1503-1511.
- <sup>61</sup> Deeks SG, Wrinn T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD *et al.* Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV infected patients with detectable viremia. *N Eng J Med*. 2001;344(7):472-480.
- <sup>62</sup> Hoffman RM, Currier JS. Management of Antiretroviral Treatment-Related Complications. *Infect Dis Clin N Am*. 2007; 21: 103-132.
- <sup>63</sup> Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration and ART Cohort Collaboration (ART-CC) groups. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet*. 2006; 367: 817-824.
- <sup>64</sup> Rosen S, Fox MP, Gill CJ. Patient retention in antiretroviral therapy programs in Sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*. 2007; 4: 1691-1701.
- <sup>65</sup> Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, Moss A. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001; 15:1181-3.
- <sup>66</sup> Paterson DL, Singh N. Adherence to protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001; 134: 625.
- <sup>67</sup> Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW, Yip B, Wynhoven B, Woodward J, Brumme CJ, Mo T, Alexander CS, Montaner JS. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;191:339-347.
- <sup>68</sup> d'Arminio Monforte A, Cozzi LA, Rezza G, *et al.* Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. *AIDS* 2000;14:499-507.
- <sup>69</sup> Parienti JJ, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouzé B, Verdon R. Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1311-1316.

- <sup>70</sup> Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS* 2002; 16:1051-8.
- <sup>71</sup> Roberts KJ. Physician-patient relationships, patient satisfaction, and antiretroviral medication adherence among HIV-infected adults attending a public health clinic. *AIDS Patient Care STDS* 2002; 16:43-50.
- <sup>72</sup> Wood E, Montaner JSG, Bangsberg DR, Tyndall MW, Strathdee SA, O'Shaughnessy MV and Hogg RS. Expanding access to antiretroviral therapy among marginalized populations in the developed world. *AIDS* 2003; 17: 2419-2427.
- <sup>73</sup> Kempainen JK, Levine R, Buffum M, Holzemer W, Finley P, Jenssen P. Antiretroviral adherence in persons with HIV/AIDS and severe mental illness. *J Nerv Ment Dis.* 2004; 192: 395-404.
- <sup>74</sup> Centro Nacional para la prevención y control del VIH/SIDA [CONASIDA homepage]. Precios de medicamentos antirretrovirales 2007 en pesos mexicanos; 2007. Secretaría de Salud site; [one screen]. Available on line at: <http://www.salud.gob.mx/conasida/>. Accessed (20-07-2008).
- <sup>75</sup> Munsiff A, Byrne S, Kadakia H, Boyle B. Once daily HAART achieves more durable virologic suppression than twice daily HAART in an ambulatory clinic, urban cohort. Poster Exhibition: 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment: Abstract no. WePe12.2C14.
- <sup>76</sup> Reynolds NR, Sun J, Nagaraja HN, Gifford AL, Wu AW, Chesney MA. Optimizing measurements of self-reported adherence with the ACTG adherence questionnaire: A cross protocol analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 402-409.
- <sup>77</sup> Dunbar PJ, Madigan D, Grohskopf LA, Revere D, Woodward J, Minstrell J, Frick PA, Simoni JM, Hooton TM. A Two-way Messaging System to Enhance Antiretroviral Adherence. *J Am Med Inform Assoc* 2003;10(1):11-15.
- <sup>78</sup> Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in health-care workers: an overview. *Am J Med* 1997;102(5B):9-15.
- <sup>79</sup> CDC. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2001;50 (No. RR-11):1-52.
- <sup>80</sup> Geberding JL. Occupational exposure to HIV in health care settings. *N Engl J Med* 2003;348:919-22
- <sup>81</sup> CDC Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for post-exposure prophylaxis. *MMWR* Sep 2005;54 (No RR-09):1-24
- <sup>82</sup> Parkin JM, Murphy M, Anderson J et al. Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Lancet* 2000;355:722-3.
- <sup>83</sup> Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP. Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity and resistance in postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2004;39:395-401
- <sup>84</sup> Beltrami EM, Cheingsong R, Heneine WM, et al Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus-infected source patients for occupational exposures to healthcare workers. *Infect control Hosp Epidemiol* 2003;24:724-30.
- <sup>85</sup> Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1:2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003;37:113-28
- <sup>86</sup> Hawkins DA, Asboe D, Barlow K, Evans B, Seroconversion to HIV-1 following a needlestick injury despite combinations post-exposure prophylaxis. *J Infect* 2001;43:12-8.
- <sup>87</sup> Do AN, Ciesielski CA, Metler RP, Hammett TA, Li J, Fleming PL. Occupationally acquired human immunodeficiency virus (HIV) infection: national case surveillance data during 20 years of the HIV epidemic in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:86-96.
- <sup>88</sup> Health Protection Agency Centre for Infections and Collaborators. Occupational transmission of HIV: summary of published reports. March 2005 edition. Data to the end of December 2002. London UK: Health Protection Agency Centre for Infections and Collaborators. Available at <http://www.hpa.org.uk/>

infections/topics\_az/hiv\_and\_sti/hiv/occupational.htm.

- <sup>89</sup> Hoffman C. Opportunistic Infections (OIs). In: Hoffman C, Rockstroh JK, Kamps BS, editors. HIV Medicine 2006. 4th ed. Paris, Cagliari, Wuppertal: Flying Publisher; 2006. p. 395-480.
- <sup>90</sup> Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 1997; 11:1731-1738.
- <sup>91</sup> Gullick R, Mellors J, Havlir D, et al.: Potent and sustained antiretroviral activity of indinavir (IDV) in combination with zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC). Program and abstracts of the 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 1996; Washington, DC. Abstract LB-7.
- <sup>92</sup> Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, Eron JJ, Katlama C, Johnson J, et al. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *AIDS*. 1997; 11:477-483.
- <sup>93</sup> Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, et al. AIDS-Related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: The Swiss Cohort Study. *JAMA*. 1999; 282: 2220-2226.
- <sup>94</sup> Miller V, Mocroft A, Reiss P, Katlama C, Papadopoulos AI, Katzenstein T, et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1 disease progression: results from the EuroSIDA study. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 570-577.
- <sup>95</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Missed opportunities for earlier diagnosis of HIV infection -- South Carolina, 1997-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55:1269-1272.
- <sup>96</sup> Stokes J, Pennock J. and Archibald C.P. Factors associated with late HIV diagnosis in Canada, 1996-2005. Program and abstracts of the AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract MOPE0522.
- <sup>97</sup> Kiwanuka N, Laeyendecker O, Laeyendecker O, Arroyo M, Robb M, Nalugoda F, Lutalo T, McCutchan F, Gray R, Wawer M, Quinn T, Quinn T, Rakai Health Science Project. Different rates of disease progression by subtype in Rakai, Uganda. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 307.
- <sup>98</sup> Chang S, Gripshover B, Kuchia M, Sethi AK. An operationalized simple adherence assessment predicts future viral failure among patients attending an urban U.S. HIV care clinic. Program and abstracts of the AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract TUPE0124.
- <sup>99</sup> Keruly J, Moore R. Immune status at presentation to care has not improved among ART-naive persons from 1990 until 2006. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 975.
- <sup>100</sup> Kunches L, Hirschhorn L, Reinhalter N, Coakley E, Musolino J, Ban J, Massachusetts Department of Public Health and Boston Public Health Commission Clinical Quality Management Group. Risk factors for presenting with advanced HIV infection: results from Massachusetts statewide chart reviews 2002-03. Program and abstracts of the AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract WEPE0225.
- <sup>101</sup> Likatavičius G, Devaux I, Alix J, Downs A, Nardone A. Late HIV diagnosis in Europe. Program and abstracts of the AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract MOPE0561.
- <sup>102</sup> Losina E, Schackman R, Sadownik S, et al. Disparities in survival attributable to suboptimal HIV care in the US: Influence of gender and race/ethnicity. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 142.
- <sup>103</sup> Matsui-Santana O, Celis de la Rosa A, Jiménez-Perez LM, Flores-González L. AIDS mortality trends, gender and socioeconomic development, Mexico 1988-2003. Program and abstracts of the AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract MOPE0307.
- <sup>104</sup> Vargas-Infante Y.A., Martínez-Mendizabal A, Pérez-Flores M, Ruíz-Orozco M, Campos-López P, Saavedra J, Chang H. High frequency of clinical progression and virological failure among patients

- on antiretroviral treatment admitted to an ambulatory HIV clinic in Puerto Vallarta, Mexico. Program and abstracts of the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract CDB301.
- <sup>105</sup> Bartos M. Getting clear about vulnerability: focusing on the real epidemic in Latin America. Program and abstracts of the AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract MOPE0874.
- <sup>106</sup> Asselah T, Pequinot F et al. Role of HIV coinfection in mortality related to hepatitis C and hepatitis B in France. 42 annual meeting of the European Ass for study of the liver. Barcelona 2007.
- <sup>107</sup> James Koziel M, Peters MG, Viral hepatitis in HIV infection: current concepts. *N Engl J Med* 2007; 356: 1445.
- <sup>108</sup> Weber et al. Liver-related deaths in persons infected with HIV: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1632-1641.
- <sup>109</sup> Monga Hk, Rodríguez-Barradas, Breaux K, y col. Hepatitis C virus infection related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33:240-247.
- <sup>110</sup> Christian Hoffmann and Fiona Mulcahy. ART 2007. In: Hoffman C, Rockstroh JK, Kamps BS, editors. *HIV Medicine 2007*, 15th ed. Hamburg, Bonn, Paris: Flying Publisher; 2007. p. 89-272.
- <sup>111</sup> USA Department of Veterans Affairs National HIV/AIDS Program. *Am J gastroenterol* 2005 oct; 100 (10) 2338-59.
- <sup>112</sup> Valdespino JI, Condec, Olaiz fg y Cols. Seroprevalence of hepatitis C among mexicans adults: and emerging public health problem. *Salud Pública de México*; supl 3, vol. 49 2007.
- <sup>113</sup> Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a metaanalysis. *Clin Infect Dis*, 2001. 33(4):562-9.
- <sup>114</sup> Soriano B, Kirk O, Antunez F. The influence of hepatitis C on the prognosis of HIV; the EuroSIDA study. 13th International AIDS conference. 2000 Abstract 655.
- <sup>115</sup> Martín-Carbonero, L. Benhamou, Poutin M et als. Incidence and predictor of severe liver fibrosis in HIV infected patients with Hepatitis C: European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004 38:128-133.
- <sup>116</sup> Alberty A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J. Hepatol*, 2005; 42:615-624.
- <sup>117</sup> Panel of the European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the Clinical Management and Treatment of Chronic Hepatitis B and C co-infection in HIV-infected Adults. European AIDS Clinical Society; Jun 2008. The European AIDS Clinical Society Site; [PDF version]. Available on line at: <http://www.eacs.eu/guide/index.htm> Accessed (15-09-2008).
- <sup>118</sup> Luetkemeyer A, Hare C, Stansell J, et al. Clinical presentation and course of acute hepatitis C infection in HIV infected patients. *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 41:31-36
- <sup>119</sup> Soriano V, Massimo Puoti, Sulkowski M et als. C of patients coinfecting with HIV and hepatitis C: 2007, update recom. From the HCV-HIV international panel. *AIDS* 2007 21:1073-1089.
- <sup>120</sup> Nuñez et al. *ARHR* 2007; 23:972-82.
- <sup>121</sup> Barreiro P, Martín-Carbonero L, Nunez M, et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 868.
- <sup>122</sup> Bartlett JG. Management of hepatitis B and C in HIV-coinfecting patients. Lessons from the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 5-8, 2006. Denver, CO. Medscape site; [one screen]. Available on line at: <http://www.medscape.com/viewarticle/525152> Accessed (15.09.2008).
- <sup>123</sup> Bedosa P, Daigere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:1449-1457.

- <sup>124</sup> Thomas DL. Advances in HIV/HCV coinfection. In: Seeskin EP, King E, McGuire S and O'Loughlin Gross T Ed. HIV/AIDS Annual Update 2008. Rancho Mirage, CA: Postgraduate Institute for Medicine and Clinical Care Options, LLC 2008. p. 159-170.
- <sup>125</sup> Saito H, Tada S, Nakamoto N, Kitamura K, Horikawa H, Kurita S, et al. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2004; 29:97-103.
- <sup>126</sup> Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Chistidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C.
- <sup>127</sup> Castera L, Verginolo J, Foucher J, Le Bail B, Chantelop E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibristest, APRI, and liver biops for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128:343-350.
- <sup>128</sup> Soriano V, Labarga P, Ruiz Sancho A, García Samaniego J, Barreiro P. Regression of liver fibrosis in hepatitis C virus co-infected patients after treatment with pegylated interferon plus ribavirin. *AIDS* 2006; 20:2225-2227.
- <sup>129</sup> Romero Gómez M, Del M V, Anchorade R et als. Insulin resistance impairs sustained response rate of peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis patients. *Gastroenterology* 2005 128; 636-641.
- <sup>130</sup> Dietrich, Opravail M, Sasadeuz J et als. Effect of Baseline CD4 post on the efficacy of peginterferon alfa 2 plus ribavirin-findings from APRICOT. 46<sup>th</sup> interscience conf. San Francisco Ca 2006, Abst h-1888.
- <sup>131</sup> Carrat F, Banisad, Rossenthal E, et als. Pegilated interferon alfa 2b vs interferon alfa 2a plus ribavirin for chronic Hepatitis C HIV infected patients. *JAMA*, 2004, Dec 15:292 (23) 2909/13.
- <sup>132</sup> Brau N, Rodriguez-Torres M, Prokupek D, Bonacini M, Giffen C, Smith J, et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon alpha-2b + ribavirin full-course vs 16-week delayed ribavirin. *Hepatology* 2004; 39:989-998.
- <sup>133</sup> Sola R, Tural C, Rubio R, Santín M, Fuster D, Moreno S, et al. Lack of benefit of na induction dose of peginterferon alpha-2a on early hepatitis C virus kinetics in HIV/HCV coinfectd patients: results from the CORAL-1 pilot, mulcenter study. 45 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washintong, December 2005. DC (abastract 416b)
- <sup>134</sup> Ramos et al. *J Viral Hepat* 2007; 14: 387-91.
- <sup>135</sup> Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-50.
- <sup>136</sup> Nuñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. The PRESCO trial: role of extended duration of therapy with pegylated interferon alfa-2a plus weight-based ribavirin dose in 389 HCV/HIV co-infected patients. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow 2006; PL13.1.
- <sup>137</sup> Sauleda S, Juarez A, Esteban JI, et al. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virusinfected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology*, 2001; 34(5):1035-40.
- <sup>138</sup> Soriano V, Nuñez M, Camino N, Barreiro P, Garcia-Samaniego J, Gonzalez-Lahoz J. Hepatitis C virus-RNA clearance in HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9:505-509.
- <sup>139</sup> Mw Fried et als. Rapid viral response is more important predictor in genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection. Oral presentation. *Journal of hepatology*. Supll 2, vol. 48. 43 th annual meeting of EASL 2008.
- <sup>140</sup> Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med*, 2003;138(3):197-207.
- <sup>141</sup> Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357: 280-281.
- <sup>142</sup> Moreno L, Quereda C, Moreno A, Perez-Elias A, Antela A, Casado JL, et al. Pegylated interferon-a2b + ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18:67-13.
- <sup>143</sup> Ogedegbe AO, Sulkowski MS. Antiretroviralassociated liver injury. *Clin Infect Dis*, 2003; 7(2):475-99.

- <sup>144</sup> Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 342-347.
- <sup>145</sup> Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44: S65-S70.
- <sup>146</sup> Tsai NCS. *Semin Liver Dis.* 2004;24(suppl 1):71-6.
- <sup>147</sup> Lok ASF, McMahon BJ. *Hepatology.* 2001;34:1225-41
- <sup>148</sup> **Ziol et al. Hepatology 2004.**
- <sup>149</sup> **Castera et al. Gastroenterology 2005**
- <sup>150</sup> **Colletta et al. Hepatology 2005**
- <sup>151</sup> Iloeje U et al. *Gastroenterology* 2006;130:678-86
- <sup>152</sup> Soriano V, Sheldon J, Belen R, Marina N. Confronting chronic hepatitis B virus infection in HIV: new diagnostic tools and more weapons. *AIDS* 2006; 20: 451-453.
- <sup>153</sup> Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-62.
- <sup>154</sup> Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-61.
- <sup>155</sup> Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, Mauss S, Rockstroh J. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV Hepatitis B virus international panel. *AIDS* 2008; 22:1399-1410.
- <sup>156</sup> Pillay D, Cane PA, Ratcliffe D, Atkins M, Cooper D. Evolution of lamivudine-resistant hepatitis B virus and HIV-1 in co-infected individuals : an analysis of the CAESAR study. *AIDS* 2000; 14: 1111-1116.
- <sup>157</sup> Pillay D, Cane PA, Ratcliffe D, Atkins M, Cooper D. Evolution of lamivudine-resistant hepatitis B virus and HIV-1 in co-infected individuals : an analysis of the CAESAR study. *AIDS* 2000; 14: 1111-1116.
- <sup>158</sup> Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44: S65-S70.
- <sup>159</sup> McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*, 2007; 356(25):2614-21.
- <sup>160</sup> Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clin Infect Dis* 2004; 39:133-135.
- <sup>161</sup> Lascar RM, Lopes AR, Gilson RJ, et al. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses in patients who have resolved HBV infection. *J Infect Dis*, 2005; 191(7):1169-79.
- <sup>162</sup> World Health Organization. Stop TB Partnership. 2007 Tuberculosis Facts. Factsheet 2007 web page. Article Last Updated: 2007. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/2007/factsheet\\_2007.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2007/factsheet_2007.pdf)
- <sup>163</sup> Global tuberculosis control - surveillance, planning, financing, WHO Report 2007 WHO/HTM/TB/2007. 376.
- <sup>164</sup> Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis.* 2005;191:150-158.
- <sup>165</sup> Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, Diallo K, Vetter KM, Coulibaly IM, Greenberg AE, De Cock KM. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 1995;345:607-610.
- <sup>166</sup> Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2003;188:1146-1155.
- <sup>167</sup> Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:129-135.
- <sup>168</sup> Mañas E, Pulido F, Peña JM, Rubio R, González García J, Costa R, Pérez-Rodríguez E, del Palacio A. Impact of tuberculosis on the course of HIV-infected patients with a high initial CD4 lymphocyte

count. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:451-457.

<sup>169</sup> Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, Edmonds KL, Spahlinger T, Hom DL, Aung H, Mugenyi P, Ellner JJ, Whalen CW. Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 233–238.

<sup>170</sup> Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:75-80.

<sup>171</sup> Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:225-232.

<sup>172</sup> Centers for Disease Control and Prevention. World TB day. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:229

<sup>173</sup> De Cock KM, Chaisson RE. Will DOTS do it? A reappraisal of tuberculosis control in countries with high rates of HIV infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 457-465.

<sup>174</sup> Surendran A. AIDS, TB hit Eastern Europe. *Nat Med* 2004;10:323.

<sup>175</sup> Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, Pedersen C, Proenca R, Brettle RP, Barton SE, Sudre P, Phillips AN, Lundgren JD for the EuroSIDA study group. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. Euro-SIDA Study Group JD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:865-872.

<sup>176</sup> Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A, Ippolito G. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS*. 2000; 14:1985-1991.

<sup>177</sup> Batungwanayo J, Taelman H, Dhote R, Bogaerts J, Allen S, Van de Perre P. Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda. Impact of human immunodeficiency virus infection on clinical and radiographic presentation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:53-56.

<sup>178</sup> Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-1297.

<sup>179</sup> Kourbatova EV, Leonard Jr. MK, Romo J, Kraft C, Del Rio C, Blumberg H. Risk factors for mortality among patients with extrapulmonary tuberculosis at an academic inner-city hospital in the US. *European Journal of Epidemiology* (2006)

<sup>180</sup> Farhat M, Greenaway C, Pai M, and Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1192-1204.

<sup>181</sup> Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, Fordham von Reyn C, Horsburgh CR Jr. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:1102-1104.

<sup>182</sup> Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, Havlir DV. Comparison of an Interferon gamma-Release Assay to Tuberculin Skin Testing in HIV-Infected Individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 737-742.

<sup>183</sup> Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM Jr. Update on the Treatment of Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection *JAMA* June 8. 2005; Vol. 293 (22)2776-2784.

<sup>184</sup> Ho T T Y; Wong K H; Lee S S. Low yield of chest radiography in screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Hong Kong. *Int J STD AIDS* 1999; 10: 409-412.

<sup>185</sup> Gary SM. Tuberculosis and the Human Immunodeficiency Virus. In: Rom and Garay, eds. *Tuberculosis*, 1st ed. New York, Little, Brown, and Company, 1996. p 451.

<sup>186</sup> Leonard MK Jr., Osterholt D, Kourbatova EV, Del Rio C, Wang W, Blumberg HM. How many sputum specimens are necessary to diagnose pulmonary tuberculosis? *Am J Infect Control*. 2005 Feb;33(1):58-61.

<sup>187</sup> Smith RL, Yew K, Berkowitz KA, Aranda CP. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. *Chest* 1994;106:684-686.

- <sup>188</sup> McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002;57:1010-1014.
- <sup>189</sup> Conde MB, Soares SL, Mello FC, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, Daley CL, Kritski AL. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2238-2240.
- <sup>190</sup> Ajudia K, Wester W, Pulvirenti J, Denbesten K, deGuzman D, Braswell K, Welbel S. The concordance of AFB smear and Mycobacterium tuberculosis (MTB) culture results in HIV+ and HIV- patients (P) in respiratory isolation at a large inner city medical center. Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, IL. Abstract 734.
- <sup>191</sup> Aarón L, Saadoun D, Calatroni I, Launay O, Mémain N, Vincent V, Marchal G, Dupont B, Bouchaud O, Valeyre D, Lortholary O. Tuberculosis in HIV –Infected patients: A comprehensive review. *Clin Microbiol Rev* 2004;10(5):388-398.
- <sup>192</sup> Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud. En proceso de revisión y publicación.
- <sup>193</sup> Thwaites, G.E., D.B. Nguyen, H.D. Nguyen, et al., *Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(17): p. 1741-51.
- <sup>194</sup> CDC, American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America, *Treatment of tuberculosis*. *MMWR Recomm Rep*, 2003. **52**(RR-11): p. 1-77.
- <sup>195</sup> OMS Stop TB Department. Preguntas más frecuentes- La tuberculosis extremadamente drogoresistente (XDR-TB). Organización Mundial de la Salud We site. Octubre 17, 2006; Disponible en: <http://www.who.int/tb/challenges/xdr/faqs/es/index.html> Acceso (05-10-2008).
- <sup>196</sup> Wells ChD, Cegielski P, Nelson LJ, Laserson KJ, Holtz TH, Finlay A, et. al. HIV Infection and Multidrug-Resistant Tuberculosis—The Perfect Storm *JID* 2007;196 (Suppl 1) S86.
- <sup>197</sup> Nahid, P., L.C. Gonzalez, I. Rudoy, et al., *Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **175**(11): p. 1199-206.
- <sup>198</sup> Lopez-Cortes, L.F., A. Marin-Neibla, L.E. Lopez-Cortez, et al., *Influence of treatment and immunological recovery on tuberculosis relapses in HIV-infected patients*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005. **9**(12): p. 1385-90.
- <sup>199</sup> de Jong, B.C., D.M. Israelski, E.L. Corbett, et al., *Clinical management of tuberculosis in the context of HIV infection*. *Annu Rev Med*, 2004: p. 55:283-301.
- <sup>200</sup> French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2007. **4**(1):16-21.
- <sup>201</sup> Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: a decision analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007. **44**(2):229-34.
- <sup>202</sup> Lawn SD, Myer L, Orrell C, Bekker LG, Wood R. Early Mortality among Patients with HIV-associated TB in Africa: Implications for the Time to Initiate ART. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 81 (oral).
- <sup>203</sup> Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Rattanasiri S, Chaovavanich A, Prasithsirikul W, LikAnonsakul S, Ruxrungtham K. Plasma Nevirapine Levels and 24-Week Efficacy in HIV-Infected Patients Receiving Nevirapine-Based Highly Active Antiretroviral Therapy with or without Rifampicin. *Clin Infect Dis* 2006; **43**:253-255.
- <sup>204</sup> Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, Prasithsirikul W, Sankote J, Mahanontharit A, Ruxrungtham K. Efavirenz levels at 24-week efficacy in HIV infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS* 2005; **19**: 1481-1486.
- <sup>205</sup> Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002. **16**(1):75-83.

- <sup>206</sup> Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother*, 2006. 58(6):1299-302.
- <sup>207</sup> Avinhingsanon A, Monsuthi W, Kantipong P, et al. Pharmacokinetics and 12 weeks efficacy of nevirapine 600 mg per day in HIV infected patients with active TB receiving rifampicin: A multicenter study. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2007; Los Angeles, CA. Abstract 576.
- <sup>208</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV infected patients taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcripts inhibitors. *MMWR*, 2004. 53(2):37.
- <sup>209</sup> Aptivus [package insert]. Boehringer Ingelheim GmbH, Germany; 2006. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/pm\\_mp\\_2005\\_apтивus\\_098651\\_partiii\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/pm_mp_2005_apтивus_098651_partiii_e.pdf)
- <sup>210</sup> Darunavir [package insert]. East Bridgewater, NJ: Tibotec Therapeutics; July 2006. Available in: [http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf\\_files/Prezista\\_E.pdf](http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf_files/Prezista_E.pdf)
- <sup>211</sup> Iwamoto M, Wenning LA, Liou SY, Kost JT, Mangin E, Strohmaier KM, Marbury TC, Stone J, Gottesdiener KM, and Wagner JA. Rifampin (rif) modestly reduces plasma levels of MK-0518. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Nov 12-16, 2006; Glasgow, UK. Abstract P299.
- <sup>212</sup> Veldkamp AI, Hoetelmans MW, Beijnen JH, Mulder JW, Meenhorst PL. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. *Clin Infect Dis* 1999;29:1586.
- <sup>213</sup> Boyd MA, Zhang X, Dorr A, Ruxrungtham K, Kolis S, Nieforth K, Kinchelow T, Buss N, Patel IH. Lack of Enzyme-Inducing Effect of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Enfuvirtide. *Jou Clin Pharmacol* 2003;43:1382-1391.
- <sup>214</sup> CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:185-189.
- <sup>215</sup> **Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis CDC 23 January 2008**
- <sup>216</sup> Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, Lipman MC. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax*. 2004;59(8):704-7.
- <sup>217</sup> Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2006. 53(6):357-63.
- <sup>218</sup> French MA, Price P and Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004. 18(12):1615-21.
- <sup>219</sup> Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS*, 2007. 21(3):335-41.
- <sup>220</sup> Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIVinfected persons. *Chest*, 2001. 120(1):193-7.
- <sup>221</sup> French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2007. 4(1):16-21.
- <sup>222</sup> Elzi, L., M. Schlegel, R. Weber, et al., *Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission*. *Clin Infect Dis*, 2007. **44**(1): p. 94-102.
- <sup>223</sup> Day, J.H., S. Charalambous, K.L. Fielding, et al., *Screening for tuberculosis prior to isoniazid preventive therapy among HIV-infected gold miners in South Africa*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006. **10**(5): p. 523-9.

<sup>224</sup> Sterling, T., J. Bethel, S. Goldberg, et al., *The scope and impact of treatment of latent tuberculosis infection in the United States and Canada*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **173**(8): p. 927-31.

<sup>225</sup> American Thoracic Society and CDC, *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. *MMWR Recomm Rep*, 2000. **49**(RR-6): p. 1-51.

<sup>226</sup> CDC, *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. *American Thoracic Society*. *MMWR Recomm Rep*, 2000. **49**(RR-6): p. 1-51.