

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

**País:** Ecuador

**Título:** *GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL A PVVS*

**Institución:** Ministerio de Salud Pública del Ecuador.  
Programa Nacional de Prevención y Control del  
VIH/SIDA-ITS

**Año:** 2007

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)



*Ministerio de Salud Pública del Ecuador*  
*Programa Nacional de Prevención y Control del*  
**VIIH/SIDA-ITS**



**GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL A PVVS**

**2007**

# ***Autoridades***

---

*Dra. Caroline Chang Campos*

● **MINISTRA DE SALUD PÚBLICA**

*Dr. Ernesto Torres*

● **SUBSECRETARIO GENERAL DE SALUD**

*Dr. Ricardo Cañizares*

● **SUBSECRETARIO DE MEDICINA TROPICAL**

*Dra. Nancy Vásquez*

● **DIRECTOR GENERAL DE SALUD**

*Dra. Carmen Laspina*

● **DIRECTORA DE CONTROL Y  
MEJORAMIENTO DE LA SALUD PÚBLICA**

*Dra. Maria Elena Rojas J.*

● **JEFE NACIONAL DEL PROGRAMA DE CONTROL  
Y PREVENCIÓN DEL VIH-SIDA-ITS**



## Ministerio de Salud Pública

No. 0000262

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

### CONSIDERANDO

Que: de conformidad con lo previsto en los artículos 176 y numeral 6 del artículo 179, Capítulo 3 Título VII de la Constitución Política de la República, los Ministros de Estado representarán al Presidente de la República en los asuntos propios del Ministerio a su cargo, esto en concordancia con lo dispuesto en el último inciso del artículo 17 del Estado de Régimen Jurídico y Administrativo de la Función Ejecutiva;

Que: el artículo 42 de la Constitución Política del Ecuador dispone: "que el Estado garantizar el derecho a la salud, su promoción y protección, por medio del desarrollo de la seguridad alimentaria, la provisión de agua potable y saneamiento básico, el fomento de ambientes saludables en lo familiar, laboral y comunitario, y la posibilidad de acceso permanente e ininterrumpido a servicios de salud, conforme a los principios de equidad, univesalidad, solidaridad, calidad y eficiencia";

Que: la Ley Orgánica de Salud establece en Art. 5. Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública, numeral 5) "Regular y vigilar la aplicación de las normas técnicas para la detección, prevención, atención integral y rehabilitación, de enfermedades transmisibles, no transmisibles, crónico-degenerativas, discapacidades y problemas de salud pública declarados prioritarios, y determinar las enfermedades transmisibles de notificación obligatoria, garantizando la confidencialidad de la información";

la Ley Orgánica de Salud dispone en el Art. 67.- "El Estado reconoce al contagio y la transmisión del VIH-SIDA atención especializada, acceso y disponibilidad de medicamentos antiretrovirales y para enfermedades oportunistas con énfasis en medicamentos genéricos, así como retroactivos para exámenes de detección y seguimiento.

Las responsabilidades señaladas en este artículo corresponden también al sistema nacional de seguridad social";

Que: el jefe del Program VIH/SIDA / ITS, mediante memorandun No SPP-SIDA-639-07 de 2 de mayo del 2007, remita a la Dirección Jurídica el borrador del presente ACuerdo Ministerial para su revisión; y ,

En ejercicio de las atribuciones concedidas por los artículos 176 y 179 de la Constitución Política de la República y el artículo 17 del Estado del Régimen Jurídico y Administrativo de la Función Ejecutiva

## VIN CONTENIDOS

### CONTENIDO

<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>5</b>
Pruebas rápidas para VIH	7
Requisitos para realizar una prueba para VIH	10
Algoritmo para el diagnostico con VIH	12
Clorificación del CDC	13
<b>EVALUACIÓN CLÍNICA</b>	<b>17</b>
Primera consulta	17
Historia clínica	17
Examen de laboratorio	17
Inter consulta	18
Seguimiento	19
Exámenes de laboratorio	19
Resumen de actividades a realizar para la atención de personas afectadas con VIH	20
Bibliografía	22
<b>TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES</b>	<b>27</b>
Terapia de inicio con antiretroviral	28
Algoritmo de inicio de terapia antiretroviral en el Ecuador	30
Selección de un regimen inicial	31
Modificación de la terapia antiretroviral	32
Tabla con especificaciones específicas de modificación de la terapia y sus indicaciones	33
Cambio de terapia antiretroviral por el tratamiento terapeutico	36
Regimen de rescate	37
Biografía	38
<b>ANEXOS</b>	<b>47</b>
Efectos adversos ITRN	49
Efectos adversos asociados a inhibidores de proteasas	50
Efectos adversos ITRNN	52
<b>GUIAS NACIONALES PARA EL TRATAMIENTO DE PROFILAXIS DE ENFERMEDADES OPORTUNISTAS EN VIH SIDA</b>	<b>53</b>
Enfermedades oportunistas en VIH SIDA	54
Principios fundamentales	56
Efecto de la terapia antiretroviral (TARV) sobre la incidencia y manejo de enfermedades oportunistas	56
Inicio de tarv en pacientes con IO agudas	56
Manejo de IO aguda durante la TARV	57
Cuando iniciar TARV en un IO	58
<b>Neumonía por Pneumocystis Jiroveci (PCP)</b>	<b>58</b>
Tratamiento	58
<b>Infección diseminada por el complejo Mycobacterium Avium</b>	<b>60</b>
Tratamiento	60
<b>Encefalitis por Toxoplasma gondii</b>	<b>61</b>
Tratamiento	61
<b>Infecciones respiratorias de origen bacteriano</b>	<b>64</b>
Condiciones generales	64
Tratamiento	64
<b>Infecciones intestinales de origen bacteriano</b>	<b>65</b>
Prevención de la exposición	65
<b>Criptosporidiasis</b>	<b>66</b>
Tratamiento	66

**LISTA DE PARTICIPANTES EN LA REVISION DE CONSENSO DE LA GUIA NACIONAL DE MANEJO DE  
PVVS**

Dr. Alberto Castillo	Médico Clínico	H. Eugenio Espejo
Dra. Rosa Terán	Médico Clínico	H. Enrique Garcés
Dr. Fernando Mosquera	Médico Clínico	IESS
Dr. Nelson Cevallos	Médico Clínico	H. Enrique Garcés
Dr. Roy Ringenberg	Médico Clínico	H. Vozandes
Dra. Ana Paulina Celi	Médico Clínico	OPS. Hospital Militar
Dra. M. Elena Rojas	PNS	PNS
Dr. Diego Celi	PNS	PNS
Dr. Mauricio Arroyo	Médico Clínico	Policía Nacional
Sr. Santiago Jaramillo	Coalición Ecuatoriana	Coalición Ecuatoriana
Dr. Angel Racines	Médico	MSP
Dr. Patricio Hernández	Médico Clínico	H. Infectología
Dr. Jhon Cuenca	Médico Clínico	H.- Infectología
Dr. Francisco Andino	Médico Clínico	H. Infectología
Dra. Alicia Espinosa	Médico Clínico	H.- Infectología
Dr. Freddy Reyes	Médico	Med. Sin Fronteras
Dra. Diana Piñasagua	Médico Clínico	H. A. Gilber Ponton
Lcda. Guette Pilatez	Lcda..	MSF
Dr. Marcelo Torres	Médico Clínico	Hospital Naval
Dr. Washington Alemán	Médico Clínico	H. Infectología
Dra. Francisca Ramírez	Médico Clínico	Policía Nacional

Dr. Elio Ochoa	Médico Clínico	IESS
Dra. Zulema Heredia	Médico Clínico	IESS
Sr. Orlando Verduga	Coalición Ecuatoriana	Coalición Ecuatoriana
Sra. Mariana Bustamante	Coalición Ecuatoriana	Coalición Ecuatoriana
Dr. Javier Ochoa	Médico Clínico	H. V. Corral Moscoso
Dr. Juan Arias	Médico Clínico	IESS

En estas Guías se ha Clasificado la evidencia científica de la siguiente manera:

### **Clasificación de la evidencia científica**

**I.** 1. Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado, de forma apropiada.

2. Meta análisis de alta calidad.

3. Meta análisis bien conducido (resultados de una colección de estudios con riesgo de sesgos).

**II.** 1. Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso–control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación

2. Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención.

**III.** Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, poblacionales o informes de comités de expertos, incluidos los consultados en el proceso de desarrollo de esta guía. Series clínicas sin grupo control. Conferencias de consenso.

**IV.** Anécdotas o casos clínicos – Opinión.

### **Grados de recomendación basados en la evidencia disponible**

**Grado A** Existe evidencia satisfactoria, por lo general de nivel 1 (meta-análisis o ensayos clínicos randomizados y controlados) que sustenta la recomendación.

**Grado B** Evidencias de nivel 2 (ensayos clínicos bien diseñados y controlados aunque no randomizados).

**Grado C** Existe pobre evidencia. Hallazgos inconsistentes. Deben ser sometidas a la aprobación del grupo de consenso.

**Grado D** Existe muy pobre evidencia. Evidencia empírica pobre o no sistemática.

**DIAGNOSTICO**

**SEGUIMIENTO**

**TRATAMIENTO**

**DE ADULTOS VIVIENDO CON**

**EL VIH**

La detección precoz de la infección del VIH se ha vuelto indispensable para el individuo y para el país. Si tomamos en cuenta que las acciones diagnósticas en VIH siempre van precedidas de consejería, tendríamos un importante incremento en la prevención primaria, además, la detección temprana, permite un seguimiento adecuado del portador del virus y el inicio de la terapia cuando es el mejor momento, con un claro beneficio en morbilidad, tomando en cuenta que la consejería del paciente luego de una prueba positiva puede conseguir disminuir la transmisión.

### **Diagnóstico de la Infección por VIH**

- Para diagnosticar la Infección por VIH.

### **Indicaciones para realizar un Test de VIH**

---

- Requerimiento del paciente.
- Pacientes que muestran riesgo de infección por VIH.
- Condiciones que sugieran compromiso de la inmunidad incluyendo candidiasis oral otras infecciones oportunistas.
- Tuberculosis.
- Candidiasis vaginal recurrente.
- Mujeres embarazadas.
- Hospitalizados en áreas de alta prevalencia.
- Donantes de órganos o semen.

## **RECOMENDACIONES CLINICAS DE LOS EXAMENES**

### **Serología para VIH**

---

- La serología mediante el método de Elisa es el test indicado para detección de infección crónica cuando está disponible. Puede tener una especificidad y sensibilidad del 99 %.
- La prueba de Elisa debe ser confirmada con Western Blot
- La prueba de Elisa tiene un porcentaje de falsos positivos del 2 %.
- WB: negativo = ninguna banda positiva ;
- WB positivo = gp120/160 +gp41 o gp24 + gp120/160 o p24 + gp120/160;
- WB indeterminado: cualquier otra banda presente.

- WB falsos: Son raros, incluyendo casos de auto anticuerpos, vacunación por VIH, error técnico.
  - WB indeterminado: las causas incluyen seroconversión. (especialmente con p24).
  - Inmunofluorescencia: es considerada una de las pruebas confirmatorias aceptadas en el país, requiere capacitación por ser una prueba operador dependiente.
- 

## **PRUEBAS RAPIDAS PARA VIH**

Existen al momento en el país pruebas rápidas para realizarse en sangre total y plasma, en sitios en los cuales no se puede realizar Elisa o en circunstancias especiales como: embarazo, en los casos de Tuberculosis detectada en sitios en los cuales la prueba de Elisa no es posible, ITS en los Centros de atención de Enfermedades de Transmisión sexual. Existe el Manual de Tamizaje de VIH disponible para el diagnóstico y el listado de pruebas rápidas que han sido autorizadas en el país y avalizadas por la OMS. Es aconsejable que, si es que se va a realizar una prueba rápida en sustitución del Elisa, deberá tener una sensibilidad y especificidad superior al 99%.

## **Detección viral**

---

- Son las pruebas preferidas para el diagnóstico de infección aguda. En cambio la serología es preferible para la infección crónica asintomática.
- También pueden servir la detección de antígenos virales para definir una infección indeterminada.
- La carga viral es útil para el diagnóstico, pero tomando en cuenta que cuando la viremia reportada es baja puede ser un falso positivo, existen raros falsos negativos.
- HIV DNA prueba cualitativa Es útil para detectar infección en neonatos con una Sensibilidad >99% y una especificidad superior al 98%.

## CONTAJE DE CD4

### DEFINICION

- El conteo de CD4 y los linfocitos totales son una forma de pronóstico inmunológico y sirven para decidir cuando iniciar terapia.
- El conteo de CD4 usualmente es normal de 800 a 1000, pero depende del número de linfocitos totales
- CD4 deberían ser realizados por citometría de flujo, debiendo ser procesados hasta 18 horas de la toma de la muestra.

### FACTORES QUE AFECTAN EL CONTAJE DE CD4

- Los factores que pueden afectar el conteo de CD4 son las estaciones, hay variaciones diurnas, las infecciones virales y la tuberculosis.
- Pueden disminuir con los corticosteroides especialmente en su uso agudo.
- La esplenectomía causa una abrupta y prolongada elevación de los CD4.
- El Género femenino, stress físico y psicológico, el embarazo pueden causar una disminución discreta de los CD4.

### Monitoreo de CD4

De acuerdo a algoritmo de país los CD4 se monitorizarán cada 6 meses en todos las PVVS estén o no en TARMA.

### CD4 respuesta a la TARMA

- 4 a 8 semanas después del inicio puede haber una elevación de 50 a 100 CD4, luego hay una elevación de 50 a 100 por año.
- Si se descontinúa abruptamente puede haber un decremento de 150 CD4.
- Luego de adecuado control virológico puede detenerse el incremento en forma inexplicada.
- Generalmente hay una concordancia con el control virológico y el número de CD4, sin embargo pueden haber respuestas discordantes, una

disminución de CD4 no significa fracaso terapéutico si el paciente está con carga viral indetectable.

### Contaje de Linfocitos totales

---

- Existen países que utilizan los linfocitos totales en sustitución a los linfocitos CD4.
- Linfocitos totales de menos de 1200 pueden sustituir a los CD4 menores a 200.
- Este contaje puede asociarse con hemoglobina menor a 12 para aumentar su valor predictivo.

PRUEBAS	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS DEL VIH	DETECCIÓN DE ANTÍGENOS
Tamizaje	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Elisa (Inmunoensayo) en suero o plasma.</li> <li>2. Pruebas rápidas</li> </ol>	
Confirmatorias	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)</li> <li>4. Western Blot. (WB)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Antígeno p24.</li> <li>6. Métodos moleculares:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PCR Cualitativo: Reacción en Cadena de la Polimerasa (para niños)</li> <li>○ Carga viral Cuantitativa: Métodos PCR, NASBA, ADN de cadena ramificada, y otros</li> <li>○ Cultivo viral</li> </ul> </li> </ol>

Se considera personas infectadas con VIH, cuando presentan:

- **Resultados reactivos en 2 pruebas de tamizaje en 2 tomas diferentes si se trata de Elisa y en una prueba confirmatoria por IFI o WB.**
- **Si se trata de pruebas rápidas, se deberá realizar dos pruebas en la misma muestra pero con diferente principio activo más una prueba confirmatoria por IFI o WB.**

**Cualquier prueba que detecte el antígeno viral o material genético**

### **Requisitos para realizar una prueba para VIH.**

La prueba serológica se realizará conjuntamente con:

- Consejería pre-prueba durante la cual se explicará: la razón de su solicitud, el significado y repercusiones de la prueba, insistiendo que un resultado reactivo requiere confirmación con IFI o WB.
- Consentimiento escrito para realizar la prueba, por parte del paciente o su representante legal.
- Absoluta confidencialidad.
- Consejería post-prueba tanto en los casos reactivos como no reactivos.

### **Recomendaciones para solicitar pruebas de VIH**

Se recomienda solicitar la prueba de VIH en los siguientes casos

- Personas con:
  - ✓ Cuadro clínico y/o de laboratorio sugestivo de infección por VIH (ver cuadro de enfermedades definidoras de SIDA).
  - ✓ Infecciones de transmisión sexual.
  - ✓ Tuberculosis activa.
  - ✓ Donantes de órganos y semen.
  - ✓ Conductas de riesgo: personas que tienen más de una pareja sexual; trabajadoras/es sexuales; parejas sexuales de personas

bajo estas características y de personas que viven con VIH/SIDA (PVVIH); personas que recibieron transfusiones o inseminación artificial; hemofílicos; adictos a drogas por vía endovenosa.

- Personas que soliciten voluntariamente la prueba.
- Mujeres embarazadas.
- Hijos de madres infectadas con HIV/SIDA.
- Trabajadores de la Salud que hayan tenido accidentes laborales.

**NO se debe realizar pruebas para VIH, en otras circunstancias diferentes a las anotadas.**

**NO pueden realizarse de manera obligatoria pruebas para VIH en los casos de:**

- Admisión o mantenimiento del trabajo.
- Migración.
- Matrimonio.
- Adopción y otros aspectos de las familias.
- Ingreso o permanencia en instituciones educativas.
- Ingreso o permanencia en instituciones de salud; o de realización de procedimientos quirúrgicos.

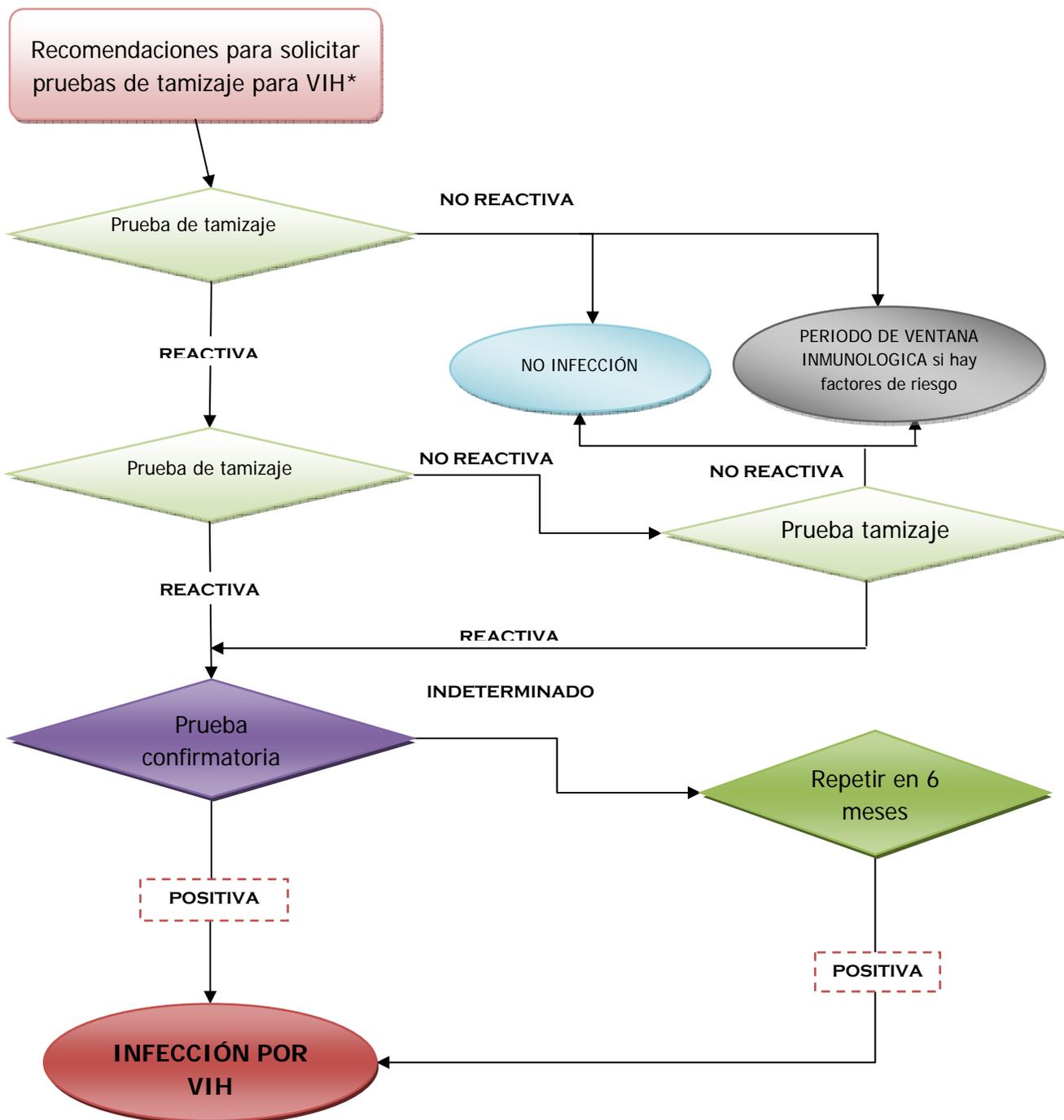
Garantizando así el respeto y protección de los derechos humanos y el cumplimiento de **la LEY PARA LA PREVENCIÓN Y ASISTENCIA INTEGRAL DEL VIH/SIDA.**

**Todos los casos confirmados de infección por VIH, deben ser reportados obligatoriamente por las instituciones públicas y privadas a las direcciones provinciales de salud, departamento de epidemiología utilizando el formato correspondiente del Sistema de Vigilancia.**

## **Recomendaciones para realizar seguimiento serológico**

Las pruebas serológicas periódicas, se realizará a personas con resultados negativos en los siguientes casos:

- En trabajadores de la salud con accidentes laborales.
- En compañeros sexuales de personas que viven con VIH (cada 6 meses).
- En casos de violación.
- En hijos de madres infectadas por VIH, menores de 18 meses (ver guías pediátricas).



- El periodo de ventana dura normalmente entre 8 a 12 semanas.
- En personas de riesgo, es recomendable repetir la prueba de tamizaje a los 2 meses, 6 meses y al año (hay seroconversión tardía hasta en 12 meses)

Clasificación para infecciones por VIH para efectos de manejo clínico y pronóstico.

## Clasificación del CDC

### **Sistema de clasificación para infecciones por VIH en adultos y adolescentes mayores de 13 años de edad. (1993)**

(Categorías del CDC)

CATEGORÍAS SEGÚN CD4	CATEGORÍAS CLÍNICAS		
	A	B	C
	ASSINTOMÁTICO, O LINFOADENOPATÍA PERSISTENTE GENERALIZADA* O INFECCIÓN AGUDA POR VIH	SINTOMÁTICO (No A ni C)**	EVENTO DEFINIDOR DE SIDA (1995)
<b>1</b> > 500 cél/mm <sup>3</sup> (> 29%)	A1	B1	C1
<b>2</b> 200-499 cél/mm <sup>3</sup> (14 – 28 %)	A2	B2	C2
<b>3</b> < 200 cél/mm <sup>3</sup> (< 14 %)	A3	B3	C3

Todos los pacientes en las categorías A3, B3 y C1 a C3 son considerados como casos de SIDA.

### Categoría A (estadio Clínico I según la clasificación de OPS)

El paciente está clínicamente asintomático y generalmente sin mayores hallazgos al examen físico, excepto - en algunos casos -

\* Adenopatías en dos o más sitios extra-inguinales de 1 cm de diámetro, por más de tres meses.

\*\* Por ejemplo: Angiomatosis bacilar, candidiasis oro faríngea, candidiasis vulvovaginal, persistente (mayor de 1 mes de duración), pobre respuesta al tratamiento, displasia cervical severa o carcinoma "in situ"; síntomas constitucionales como: fiebre (38.5 oC) ó diarrea mas de 1 mes; leucoplasia oral vellosa; dos episodios de herpes zoster o más de 1 dermatoma; listeriosis; enfermedad inflamatoria pelviana aguda; neuropatía periférica.

Linfadenopatía generalizada persistente (LGP), la cual se define como la afectación de dos cadenas ganglionares no contiguas fuera de las inguinales. En esta categoría se incluye también la infección (primaria) aguda por VIH.

Categoría B (estadio clínico II y III según la clasificación de OPS)

Síntomas de infección documentada por VIH y síntomas no incluidos en la Categoría C, que cumplan al menos uno de los siguientes criterios:

- Las condiciones son atribuibles a la infección por VIH o son indicadoras de un defecto de inmunidad celular.
- Las condiciones con curso clínico o manejo complicado por la infección por VIH.
- Entre las condiciones de la categoría clínica B se incluyen (aunque no se limitan a ella) las siguientes:
  1. Angiomatosis bacilar.
  2. Candidiasis orofaríngea.
  3. Vulvovaginitis candidiásica persistente, frecuente o de pobre respuesta a terapia.
  4. Displasia cervical (moderada o severa), carcinoma cervical in situ.
  5. Síntomas constitucionales tales como fiebre (38.5 C) o diarrea de duración mayor de un mes.
  6. Leucoplasia vellosa.
  7. Virus Herpes zoster implicando al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma.
  8. Púrpura trombocitopénica idiopática.
  9. Listeriosis.
  10. Enfermedad inflamatoria pélvica particularmente si está complicada con abscesos tubo-ováricos.
  11. Neuropatía periférica.

Categoría C: **Eventos definidores de SIDA** para adultos.

- Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones.
- Cáncer cervical invasivo.
- Coccidioidomicosis extrapulmonar.
- Criptococcosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis con diarrea más de 1 mes.

- Citomegalovirus en una localización además de hígado y sistema ganglionar.
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis o úlceras cutáneas por Herpes simplex mayor de 1 mes.
- Histoplasmosis extrapulmonar.
- Demencia asociada al VIH.
- Síndrome de desgaste: pérdida de peso > 10% del habitual, más diarrea crónica (más de 2 deposiciones diarreicas durante más de 30 días) o astenia crónica y fiebre de origen desconocido por más de 30 días.
- Isosporidiasis con diarrea más de 1 mes.
- Sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años.
- Linfoma no Hodgkin o a células B o de un fenotipo inmunológico desconocido, linfoma primario de cerebro o sarcoma inmunoblástico.
- Micobacteriosis por *M. avium* o *M. kansasii* diseminada.
- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
- Nocardiosis.
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- Neumonía bacteriana recurrente, más de 2 episodios en 1 año.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Sepsis por *Salmonella* (no typhi) recurrente.
- Estrongiloidosis extraintestinal.
- Toxoplasmosis de órganos internos (cerebral).

Clasificación del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida - SIDA para efectos de Vigilancia Epidemiológica.

Se considera que una persona tiene SIDA cuando tenga:

Una **prueba confirmatoria por IFI o WB y un diagnóstico de:**

- Síndrome de consumo.
- Tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar.
- Isosporidiasis con diarrea más de 1 mes.
- Sarcoma de Kaposi a cualquier edad.
- Complejo demencial o encefalopatía por VIH.

- Linfoma no Hodgkin, a células B o T o de un fenotipo inmunológico desconocido, linfoma primario de cerebro o sarcoma inmunoblástico.
- Histoplasmosis extrapulmonar.
- Sepsis por Salmonella (no tifoidea) recurrente.
- Neumonía bacteriana recurrente, más de 2 episodios en 1 año.
- Cáncer cérvico-uterino.
- Linfoma primario cerebral a cualquier edad.
- Micobacteriosis por M.avium o M. kansasii diseminada.
- Coccidioidomicosis extrapulmonar.

**Una prueba confirmatoria por IFI o WB y un diagnóstico presuntivo de:**

- Neumonía por Pneumocystis carinii.
- Toxoplasmosis de órganos internos (cerebral).
- Infección extrapulmonar o diseminada por micobacterias (bacilos ácido resistentes de especie indeterminada).
- Citomegalovirus en una localización además de hígado y sistema ganglionar.
- Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones.
- Sarcoma de Kaposi.
- Neumonía bacteriana recurrente, más de 2 episodios en 1 año.

**Un diagnóstico confirmado por microscopía o cultivo de cualquiera de las siguientes enfermedades definidoras de SIDA** en ausencia de otra causa de inmunosupresión o inmunodeficiencia, aún cuando las pruebas para infección de VIH no hayan sido realizadas, o sus resultados no sean concluyentes:

- Neumonía por Pneumocystis Carinii.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis con diarrea más de 1 mes.
- Bronquitis, neumonitis, esofagitis o úlceras cutáneas por Herpes simplex mayor de 1 mes.
- Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones.
- Sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años.
- Toxoplasmosis de órganos internos (cerebral).
- Citomegalovirus en una localización además de hígado y sistema ganglionar.

- Estrongiloidosis extraintestinal.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Micobacteriosis por *M. avium* o *M. kansasii* diseminada.

**Una prueba confirmatoria por IFI o WB y una cifra de linfocitos CD4 menor a 200 cel/ml**

## EVALUACION CLINICA

---

### Primera consulta

La primera consulta con la persona que padece infección por VIH constituye un evento de fundamental importancia en la relación médico - paciente, ya que marcará las pautas de las consultas posteriores, que serán relativamente frecuentes.

En general la primera consulta demanda más de una visita (habitualmente 2 o 3) ya que involucra distintos aspectos de la anamnesis, examen físico, medidas generales de prevención, introducción del tema de la medicación específica, derivación a las consultas rutinarias con especialistas y fundamentalmente la respuesta a las interrogantes del paciente, es decir que si el paciente consulta por un aspecto en particular (un síntoma agudo o una duda específica) se dará prioridad a la demanda del paciente antes de continuar el examen.

### Historia clínica

#### Interrogatorio

- Antecedentes: historia sexual y de enfermedades de transmisión sexual, alergias a medicamentos.
- Síntomas generales: fiebre, sudoración, pérdida de peso.
- Gastrointestinales: disfagia y diarrea.
- Cavidad oral: candidiasis, gingivitis, leucoplaquia vellosa, lesiones violáceas (Sarcoma de Kaposi, angiomatosis bacilar, histoplasmosis diseminada).
- Dermatológico: herpes zoster, exantemas, candidiasis ungueal, lesiones violáceas (Sarcoma de Kaposi), foliculitis.
- Respiratorio: tos, disnea.
- Sistema Nervioso: deterioro mental (memoria, conducta, juicio, lenguaje), cefalea, convulsiones.
- Genitales: úlceras crónicas o recurrentes, condilomas múltiples recurrentes, candidiasis recurrente.

#### Examen físico completo incluyendo:

- Antropometría.
- Examen genital y rectal.
- Fondo de ojo.

- Consejería / educación.

## **Exámenes de laboratorio.**

### Iniciales.

- Western Blot o IFI (si aún no ha sido realizado).
- Biometría hemática completa, Glucosa en ayunas, perfil lipídico.
- Función renal y hepática.
- Elemental y microscópico de orina
- Serología para Hepatitis B: Antígeno de superficie.
- VDRL o RTPR.
- PPD.
- Radiografía estándar de tórax.
- Papanicolau.
- Recuento de CD4.

### Opcionales de acuerdo a cuadro clínico.

- Serología para: Toxoplasmosis IgG, Hepatitis C, Chagas (al menos dos métodos).
- Test de embarazo.
- Carga Viral cuantitativa para VIH, solo en caso de presentar un recuento de CD4 menor a 350 cel/mm<sup>3</sup>.

## **Ínteconsultas.**

### Salud Mental.

- Anamnesis psicopatológica.
- Evaluación familiar y psicosocial.
- Diagnóstico inicial.
- Propuesta de plan de acción:
  - Curso de psicoterapia breve.
  - Terapia familiar o de pareja.
  - Terapia grupal.
  - Derivación a grupos de autoayuda.
  - Derivación a grupos de tratamientos de adicciones.
  - Establecimiento de nueva cita.

### Obstetricia / ginecología.

- Interrogatorio ginecológico.

- PAP.
- Colposcopia (en fase SIDA).
- Cultivo de flujo vaginal (no rutinario).
- Cita de control: Semestral.

#### Oftalmología.

- Interrogatorio oftalmológico.
  - Examen de campo visual.
  - Examen de fondo de ojo.
  - La consulta rutinaria será opcional si los CD4 son inferiores a 200 cel/mm<sup>3</sup> y se pondrá en práctica, obligatoriamente, para todos aquellos pacientes con recuentos de CD4 < 100 mm<sup>3</sup>.  
En pacientes con CD4 < 100 cel/mm<sup>3</sup>: Semestral.  
En pacientes con CD4 < 50 cel/mm<sup>3</sup>: Cuatrimestral.  
En caso de retinopatía por CMV será mensual.
- Odontología.
- Controles semestrales.

#### Nutrición.

Consejería

Trabajo Social.

#### Esquema de profilaxis

##### Vacunación

Se recomiendan las siguientes vacunas:

Neumococo: recomendado en pacientes con CD4 mayor de 200 cel/ mm, considerar en pacientes con CD4 menores de 200 cel/mm<sup>3</sup> y en aquellos que hayan recibido vacunas en un lapso mayor de 5 años.

Influenza: recomendada. La respuesta es reducida en pacientes con CD4 menor a 200 cel/mm<sup>3</sup>. Revacunación anual.

Hepatitis B: recomendada en pacientes con marcadores negativos para anti-HBVcore o anti-HBVs.

Hepatitis A: recomendada en todos los pacientes con marcador negativo para Anti-HAV.

Tétanos: se usa refuerzo cada 10 años

Seguimiento.

### **Exámenes de laboratorio.**

Pacientes sin tratamiento antiretroviral.

- CD4: cada 6 meses.
- Rayos X de torax: anual.
- PPD: anual en pacientes con antecedentes de PPD negativos.
- VDRL: anual, en pacientes con VDRL negativo.
- Papanicolau: anual
- Biometría hemática completa y pruebas funcionales hepáticas: cada 6 meses.
- Cualquier otro examen que el médico tratante lo considere.
- Carga viral antes de iniciar tratamiento.

Pacientes con tratamiento antiretroviral.

- Los anotados para pacientes sin tratamiento antiretroviral.
- Química sanguínea: glucosa, perfil lipídico, cada 6 meses.
- Carga viral a las 8 semanas de inicio o cambio de esquema.
- Carga Viral cada 6 meses (obligatorio).
- CD4 cada 6 meses (obligatorio).

Esquema de profilaxis para infecciones oportunistas:

Dependiendo del resultado obtenido en el conteo de Linfocitos CD4 el paciente puede requerir profilaxis de oportunistas en su segunda visita, de ser así mirar la Guía de Infecciones oportunistas.

Resumen de las actividades a realizar para la atención de personas infectadas con VIH

ACTIVIDAD	INICIAL	MENSUAL	CADA 3 MESES	CADA 6 MESES	CADA 12 MESES
Anamnesis	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
Examen físico	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
Consulta Salud Mental	<input checked="" type="checkbox"/>	Según plan de acción			
Orientación Nutricional	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
Atención de Consejería	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
Apoyo de Trabajo Social	<input checked="" type="checkbox"/>	Según necesidad			
<b>Exámenes de laboratorio</b>					
Biometría hemática completa	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
Química sanguínea: glucosa, colesterol, triglicéridos, enzimas hepáticas	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
VDRL	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>
Serología para HbsAg	<input checked="" type="checkbox"/>				
Elemental y microscópico de orina	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
Coproparasitario	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
CD4	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
Rayos X de Tórax	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>
PPD	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>

ACTIVIDAD	INICIAL	MENSUAL	CADA 3 MESES	CADA 6 MESES	CADA 12 MESES
Interconsultas					
Ginecología/ Papanicolau	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ofthalmología/ < 100 CD4				<input checked="" type="checkbox"/>	
< 50 CD4			<input checked="" type="checkbox"/>		
Retinopatía por CMV		<input checked="" type="checkbox"/>			
Odontología	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
Salud Mental	Según necesidad				
Carga Viral	Antes de inicio del tratamiento (si se dispone)	a las 8 semanas de iniciado o cambiado el tratamiento (si se dispone		<input checked="" type="checkbox"/> (Obligatorio)	

## REFERENCIAS BIBIOGRAFICAS

1. Janssen RS, St. Louis ME, Satten GA, et al. ; HIV infection among patients in U.S. Acute Care Hospitals ; *N Engl J Med* 1992;327:445-52.  
**Comments:** Documented high frequency of HIV infection among hospitalized patients, leading to recommendation for routine voluntary testing of patients 15-54 years old admitted to hospitals with at least 1 patient with newly diagnosed AIDS per 1000 discharges per year.
2. Mylonakis E, Paliou M, Lally M, et al. ; Laboratory testing for infection with the human immunodeficiency virus: established and novel approaches. ; *Am J Med* 2000;109:568-76.  
**Comments:** Review of protocols and testing methods for HIV testing.
3. Centers for Disease Control and Prevention (U.S) ; Revised guidelines for testing, counseling, and referral and revised recommendations for HIV screening of pregnant women ; *MMWR* 2001;50 [RR-19]:1-86  
**Comments:** Most recent CDC guidelines for HIV testing and counseling, including guidelines for HIV testing in pregnant women
4. Gebo KA, Gallant JE, Keruly JC, et al.; Absolute CD4 versus CD4 Percentage for Predicting the Risk of Opportunistic Illness in HIV-Infection ; *JAIDS* 2004 ;36:102.  
**Comments:** New comparison of CD4 and CD4% in the era of HAART. Demonstrates superiority of absolute CD4 as predictor of OI within 180 days.
5. Graham, NM, Park, LP, Piantadosi, S, et al. ; Prognostic value of combined response markers among human immunodeficiency virus-infected persons: Possible aid in the decision to change zidovudine monotherapy ; *Clin Infect Dis* 1995; 20:352.  
**Comments:** Affirms use of CD4 as marker for effectiveness of ART therapy
6. Laurence J. ; T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4+ T lymphocytopenia ; *Ann Intern Med* 1993; 119:55.  
**Comments:** Evaluates ranges for "normal" CD4 counts, and those in HIV-infected pts
7. Margolick, JB, Munoz, A, Vlahov, D, et al.; Changes in T-lymphocyte subsets in intravenous drug users with HIV-1 infection ; *JAMA* 1992; 267:1631.  
**Comments:** CD4 falls by 50 cells/yr in HIV infection
8. Taylor, JM, Fahey, JL, Detels, R, et al.; CD4 percentage, CD4 number, and CD4:CD8 ratio in HIV infection: Which to choose and how to use ; *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2:114.
9. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral (and) revised recommendations for HIV screening of pregnant women. 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 50 (RR-19) : 1–85.
10. CDC. HIV. 2003. Testing among pregnant women – United States and Canada, 1998-2001. *MMWR*; 51: 1013-1016.

11. Janssen, R.S; St. Louis, M.E; Satten, G.A; *et al.* 1992. HIV infection among patients in U.S. acute care hospitals: strategies for the counseling and testing of hospital patients. *New Eng J. Med.* Aug 13; 327 (7) :445-52. 214 Programa de Apoyo a la Reforma de Salud - Pars
12. Sloand, EM; Pitt, E; Chiarello, RJ; Nemo, G.J; 1991. HIV testig. State of the art. *JAMA.* 266 (20): 2861- 6.
13. Mylonakis, E; Paliou, M; Lally, M; Flanigan, TP; Rich, JD; 2000. Laboratory testing for infection with the human immunodeficiency virus: established and novel approaches. *Am J Med.* 109 (7): 568-76.
14. Van den Berk, GE; Frissen, PH; Regez, RM; Rietra, PJ; 2003. Evaluation of the rapid immunoassay determine HIV 1/2 for detection of antibodies to human immunodeficiency virus types 1 and 2. *J Clin Microbiol.* 41 (8): 3868-9.
15. Nogueira, SA; Lambert, J.S; Albuquerque, A.L; Rodrigues, R; Reis, S; Bornia, R; Dias, M; Barbosa, R; Sztanjbock, D; Santos, AL; Blattner, W; Constantine, NT. 2001. Assessment of a rapid HIV test strategy during labor: a pilot study from Rio de Janeiro, Brazil. *J Hum Virol.* 4 (5): 278-82.
16. Malone, JD; Smith, ES; Sheffield, J; Bigelow, D; Hyams, KC; Beardsley, SG; Lewis, RS; Roberts, CR; 1993. Comparative evaluation of six rapid serological tests for HIV-1 antibody. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 6 (2): 115-9. *J Clin Microbiol;* 12: 86-92.
17. De Baets, AJ; Edidi, BS; Kasali, MJ; *et al.* 2005. Pediatric human immunodeficiency virus screening in an African district hospital. *Clin Diagn Lab Immunol.* 12 (1): 86-92.
18. Rouet, F; Ekouevi, DK; Inwoley, A; *et al.* 2004. Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *J Clin Microbiol;* 42 (9): 4147-53.
19. Ribeiro-Rodrigues, R; Ferreira da Silva, Pinto; Neto, L; Cunha, CB; Cabral, VP; Dietze, R; 2003. Performance characteristics of a rapid new immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003; 10 (2): 303-7.
20. Reynolds, SJ; Ndongala, LM; Luo, CC; *et al.* 2002. Evaluation of a rapid test for the detection of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 and 2 in the setting of multiple transmitted viral subtypes. *Int J STD Aids.* 13(3):171-3.
21. Aidoo, S; Ampofo, WK; Brandful, JA; *et al.* 2001. Suitability of a rapid immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus in Ghana, West Africa. *J. Clin Microbiol;* 39 (7): 2572-5.
22. King, S.D; Wynter, S.H; Bain, BC; Brown, WA; Johnston, JN; Delk, AS; 2000. Comparison of testing saliva and serum for detection of antibody to human immunodeficiency virus in Jamaica, West Indies. *J Clin Virol;* 19(3): 157-61.

23. Phillips, S; Granade, TC; Pau, CP; Candal, D; Hu, DJ; Parekh, BS; 2000. Diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection with different subtypes using rapid tests. *Clin Diagn Lab Immunol.* 7 (4): 698-9.
24. Palmer, CJ; Dubon, JM; Koenig, E; *et al.* 1999. Field evaluation of the Determine rapid human immunodeficiency virus diagnostic test in Honduras and the Dominican Republic. *J. Clin Microbiol;* 37 (11): 3698-700.
25. Arai, H; Petchclai, B; Khupulsup, K; Kurimura, T; Takeda, K; 1999. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol;* 37 (2):3 67-70.
26. Kannangai, R; Ramalingam, S; Pradeepkumar, S; Damodharam, K; Sridharan, G; 2000. Hospital-Based Evaluation of Two Rapid Human Immunodeficiency Virus Antibody Screening Tests. *J., Clin Microbiol;* 38 (9): 3445-7.
27. Koblavi-Deme, S; Maurice, C; Yavo, D; *et al.* 2001. Sensitivity and Specificity of Human Immunodeficiency Virus Rapid Serologic Assays and Testing Algorithms in an Antenatal Clinic in Abidjan, Ivory Coast. *J., Clin Microbiol;* 39 (5): 1808-12.
28. Ng, KP; Saw, TL; Baki, A; He, J; Singh, N; Lyles, CM; 1999. Evaluation of a rapid test for the detection of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 and 2. *Int J STD Aids.* 10 (6): 401-4.
29. Bulterys, M; Jamieson, DJ; O'Sullivan, MJ; *et al.* 2004. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study. *Jama;* 292 (2): 219-23.
30. Kleinman, S; Busch, MP; Hall, L; Thomson, R; Glynn, S; Gallahan, D; Ownby, HE; Williams, AE. 1998. False-positive HIV-1 test results in a low-risk screening setting of voluntary blood donation. *Retrovirus Epidemiology Donor Study. Jama.* 280 (12): 1080-5.
31. Wood, R.W; Dunphy, C; Okita, K; Swenson, P; 2003. Two "HIV-infected" persons not really infected. *Arch Intern Med.* 163 (15): 1857-9.
32. Rich, J.D; Merriman, NA; Mylonakis, E; Greenough, TC; Flanigan, TP; Mady BJ; Carpenter, CC; 1999. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series. *Ann Intern Med.* 130 (1): 37-9.
33. Erice, A; Brambilla, D; Bremer, J; Jackson, JB; Kokka, R; Yen-Lieberman, B; Coombs, RW. 2000. Performance characteristics of the Quantiplex HIV-1 RNA 3.0 assay for detection and quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. *J Clin Microbiol.* 38 (8): 2837-45.
34. Celum, CL; Coombs, RW; Lafferty, W; *et al.* 1991. Indeterminate human immunodeficiency virus type 1 Western blots: seroconversion risk, specificity of supplemental tests,
35. Jackson, JB; MacDonald, K; Cadwell, J; *et al.* 1990. Absence of HIV infection in blood donors with indeterminate Western blot tests for antibody to HIV-1. *N. Eng J. Med;* 322: 217-22.

36. Dock, NL; Kleinman, S.H; Rayfield, M.A., Schable, C.A; Williams, A.E; Dodd, RY; 1991. Human immunodeficiency virus infection and indeterminate Western blot patterns: prospective studies in a low prevalence population. *Arch Intern Med*; 151: 525-30.
37. Respass, RA; Rayfield, MA; Dondero, TJ; 2001. Laboratory testing and rapid HIV assays: applications for HIV surveillance in hard-to-reach populations. *Aids*.15 Suppl 3: 49-59.
38. McKenna, SL; Muyinda, GK; Roth, D; *et al.* 1997. Rapid HIV testing and counseling for voluntary testing centers in Africa. *Aids*. 11 Suppl 1: 103-10.
39. Wright, RJ; Stringer, JS; 2004. Rapid testing strategies for HIV-1 serodiagnosis in high-prevalence African settings. *Am J. Prev Med*; 27 (1): 42-8.
40. Nutting, P.A; Main, D.S; Fischer, PM; *et al.* 1996. Problems in laboratory testing in primary care. *Jama*; 275: 635-9.
41. Boone, DJ; Steindel, SD; Herron, R; *et al.* 1995. Transfusion medicine monitoring practices: a study of the College of American Pathologists/CDC. Outcomes Working Group. *Arch-Path Lab Med*; 119: 999-1006.

**TRATAMIENTO**

**DE LA**

**INFECCION POR HIV EN**

**ADULTOS Y**

**ADOLESCENTES**

---

## **INFORMACION NECESARIA PARA TOMAR DECISIONES DE CUANDO INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL Y CON QUE INICIARLO:**

Estadíaje clínico

Recuento de Linfocitos T CD4.

Carga viral.

Infecciones oportunistas y neoplasias asociadas.

- Tuberculosis.
- Hepatitis B y C; función hepática.
- Diabetes y otras causas de enfermedad cardiovascular.
- Enfermedades renales y función renal.
- Embarazo.
- Demencia y otras condiciones del SNC.
- Otras

Otras medicaciones: interacciones medicamentosas y alergias

Condiciones psicosociales que podrían disminuir la adherencia

- Depresión u otras condiciones psiquiátricas.
- Uso de drogas ilícitas, alcoholismo u otra adicción.
- Ausencia de condiciones de vida estable, trabajo y finanzas.

### **Antes de iniciar terapia:**

Debe evaluarse si está física y mentalmente listo para iniciar la terapia. Luego debe tener una sensibilización profunda en el tema de adherencia al tratamiento.

## **TERAPIA DE INICIO CON ANTIRETROVIRALES:**

Existe evidencia suficiente para iniciar terapia antirretroviral en pacientes sintomáticos.

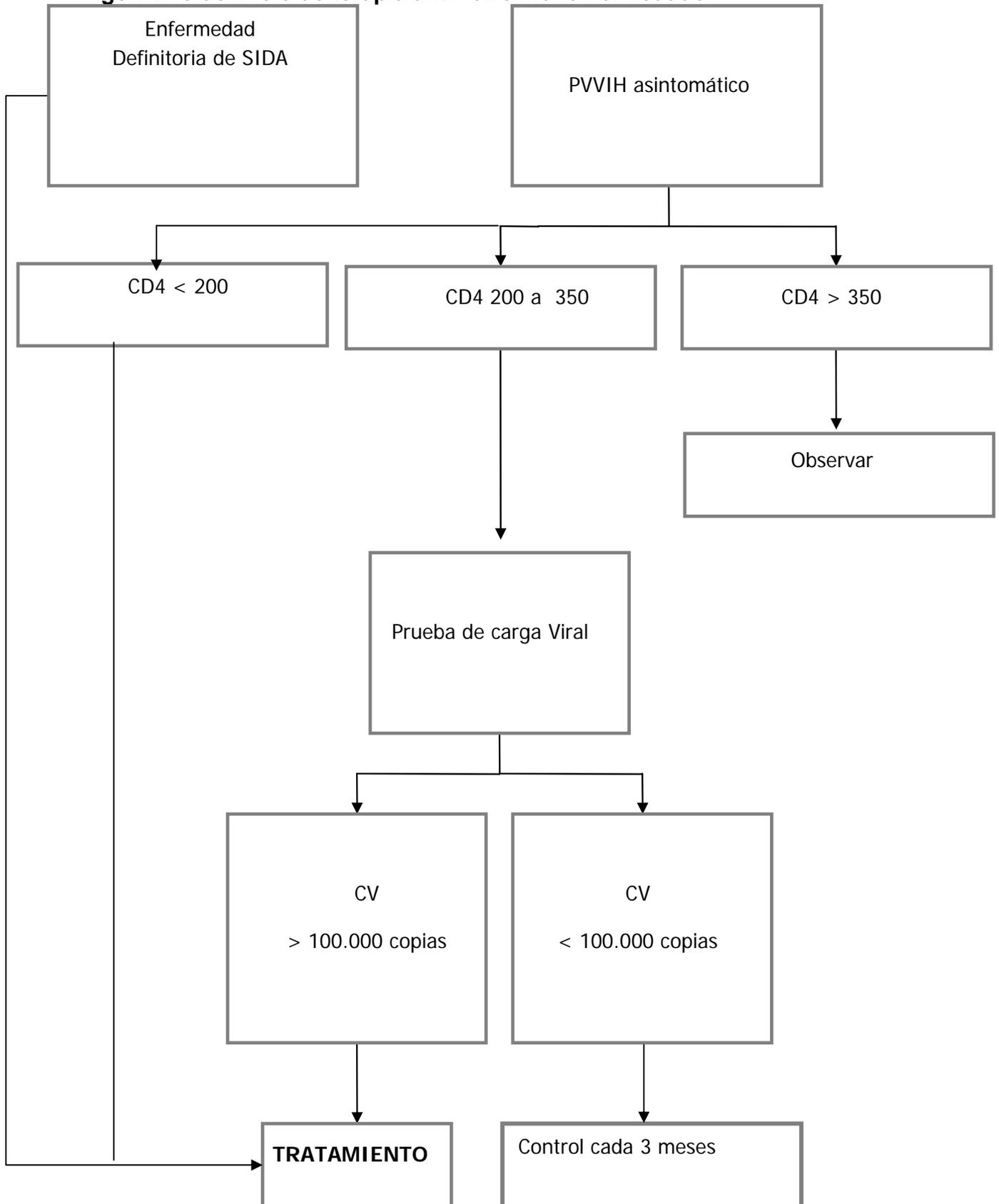
1. Son sintomáticos los pacientes en:

**Categoría B** (candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal persistente, herpes zoster que compromete más de un dermatoma por lo menos en dos ocasiones, trombocitopenia idiopática, pérdida de peso de más del 10%, diarrea de más de un mes de duración o fiebre no explicada de más de un mes de duración).

**Categoría C** (infección o tumor oportunista) de las enunciadas por el CDC, ver sección Diagnóstico.

2. En los pacientes asintomáticos, en cambio, el iniciar terapia depende del riesgo de progresión a SIDA o muerte de acuerdo a lo avanzado de su infección en el sentido de deterioro inmunológico. En la toma de esta decisión debe ser tomado en cuenta el costo de la terapia, la toxicidad derivada de la misma, la probabilidad de lograr recuperación adecuada del sistema inmune y la disponibilidad de regímenes futuros.

### Algoritmo de inicio de terapia antirretroviral en el Ecuador



Para decidir cuáles son los regímenes preferenciales, es importante tener en cuenta las siguientes variables: eficacia, toxicidad y tolerancia, perfil de resistencia, conveniencia, y costo. Además correlacionar con:

- Comorbilidad o condiciones como la tuberculosis, enfermedades del hígado, enfermedades psiquiátricas, enfermedades cardiovasculares, adicción a las drogas o el embarazo.
- Potencial de adherencia;
- Conveniencia en la dosificación respecto al tamaño de la pastilla, frecuencia de dosificación y consideraciones de comida y fluidos;
- Efectos adversos potenciales;
- Interacciones medicamentosas potenciales con los otros tratamientos;
- Embarazo Potencial
- Sexo y recuento de células T CD4 pretratamiento si se considera nevirapine.

#### Clasificación de los antirretrovirales

En el país se dispone de los siguientes grupos de antiretrovirales:

<b>ITRN</b>	<b>ITRNN</b>	<b>IP</b>
Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Estavudina (D4T), Didanosina (DDI), Abacavir, Tenofovir Emtricitavina	Efavirenz, Nevirapina	Lopinavir + Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir + Ritonavir, Atazanavir+/- Ritonavir

#### **SELECCIÓN DE UN REGIMEN INICIAL:**

Tomando en cuenta la mayor eficacia de regímenes, menor toxicidad a menor costo se ha tomado en cuenta lo siguiente:

El primer esquema a seleccionar será:

AZT – 3TC – Efavirenz\* (IA)

Regímenes alternativos – para usar según indicación

1. En pacientes con anemia moderada o severa de base (hemoglobina menor de 8 mg/dL – costa, sierra 10 g/dl), se pueden utilizar los siguientes regímenes alternativos:

- DDI + 3TC + efavirenz (IA) o
- D4T + 3TC + efavirenz (IB)
- Abacavir + 3TC + Efavirenz

A	B	C
AZT	3TC	Efavirenz
DDI	3TC	Efavirenz
D4T	3TC	Efavirenz
Abacavir	3TC	Efavirenz

2. Considerar otros esquemas:

- Tenofovir + Emtricitavina + ITRNN o IP+/- Ritonavir
- D4T+ 3TC + NVP (dosis fijas combinadas)

El Efavirenz no se debe utilizar en mujer en edad reproductiva sin anticoncepción efectiva o si el paciente tiene enfermedad psiquiátrica.

En estos casos los regímenes de primera línea son:

AZT + 3TC + nevirapina (IA):

- Usar en remplazo de efavirenz si la paciente es una mujer en edad reproductiva, no utiliza anticoncepción efectiva, y tiene recuento de CD4 menor de 250.
- Usar en reemplazo de Efavirenz en mujer embarazada si CD4 menor de 250.
- Usar en remplazo de efavirenz en pacientes con enfermedad psiquiátrica, si es mujer y CD4 menor de 250, u hombre y CD4 menor de 400.

En los casos en los que no se pueda utilizar EFV y la NVP no se considere como el tratamiento alternativo de elección, se puede recomendar como esquema de primera línea el AZT + 3TC (con las mismas consideraciones anteriores) junto con un Inhibidor de proteasa, balanceando la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir entre ellos (IB):

- Lopinavir-ritonavir
- Saquinavir-ritonavir
- Atazanavir +/- ritonavir

3. En caso de embarazo: Ver guía de prevención de transmisión vertical.

4. Si el paciente presenta un riesgo cardiovascular elevado al iniciar su tratamiento utilizando los mismos parámetros para riesgo cardiovascular que la población general si esta disponible se utilizara esquemas combinados con Atazanavir Ritonavir.

### **Modificación de la terapia antirretroviral**

#### **Toxicidad y tolerancia**

La mayoría de pacientes que inician terapia antirretroviral desarrollan efectos adversos. Muchos de estos efectos adversos son leves y el paciente es capaz de tolerarlos y adaptarse a ellos sin que afecte significativamente su estilo de vida. La minoría producen incapacidad funcional requiriendo intervención farmacológica o suspensión de la terapia. También, la minoría de los casos, la severidad de la reacción al tratamiento indica la suspensión del mismo. Es importante proveer al paciente de la información pertinente y de las ayudas farmacológicas necesarias en el momento en el que se le prescribe el tratamiento.. La decisión de cuándo suspender un medicamento por efectos adversos depende más del criterio clínico y auxiliares diagnósticos.

#### **Recomendaciones Generales**

Cuando la reacción no pone en peligro inmediato al paciente, el médico debe optimizar la ayuda farmacológica y no farmacológica para controlar el síntoma o signo, continuando la misma terapia antirretroviral (IIIA).

Si el paciente continúa con intolerancia a pesar de la optimización del manejo del efecto adverso, el medicamento considerado tóxico debe ser rápidamente reemplazado (IIIA).

Cuando la severidad de la reacción pone en peligro inmediato la salud del paciente, la medicación considerada tóxica debe ser reemplazada (IIIA).

Cuando considere reemplazar el inhibidor de proteasa en un régimen, utilice preferencialmente un ITRNN y no utilice abacavir, con la excepción de que el paciente no tolere o no cumpla otra terapia (IA).

Cuando un paciente presente reacción cutánea a la nevirapina, siempre verifique si existe compromiso hepático concomitante. De existir evidencia de compromiso hepático, NO remplace la nevirapina con efavirenz (IIIB).

Cuando esté manejando hiperlipidemias en pacientes con inhibidores de proteasa, NO utilice lovastatina ni simvastatina (IIE).

Cualquier modificación debe hacerse con precaución, y *siempre* debe tenerse en cuenta la historia previa de exposición a antirretrovirales (IIIA).

La siguiente tabla muestra las recomendaciones específicas de modificación de la terapia y sus indicaciones.

<b>Medicamentos que se suspende por toxicidad</b>	<b>Indicaciones de suspensión ( ver definiciones)</b>	<b>Medicamento recomendado para reemplazarlo</b>	<b>Grado de recomendación</b>
ITRN (nucleósido)	Síndrome de hiperlactasemia	Ninguno – consultar con experto.	III B
AZT	Anemia, cefalea	D4T	III B
DDI	Pancreatitis clínica	3TC o AZT	III C
	Neuropatía severa y refractaria	3TC o AZT	
D4T	Lipoatrofia	Abacavir o AZT	III B
	Neuropatía severa y refractaria	AZT	
	Pancreatitis clínica	AZT	
	Hipertrigliceridemia severa refractaria	AZT	
Abacavir	Hipersensibilidad al abacavir	Individualizar dependiendo de régimen	II A
ITRNN	Intolerancia por parte del paciente o ambos ITRNN	Saquinavir-rit o Lopinavir –rit o Atazanavir +/- ritonavir (balancea la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente)	III B

Nevirapina	<p>Brote cutáneo severo (sin compromiso hepático)</p> <p>Hepatitis Clínica o hiperbilirrubinemia o elevación de transaminasas más de 2.5 veces, o brote cutáneo con compromiso hepático</p>	<p>Efavirenz</p> <p>Saquinavir-rit o Lopinavir-rit o Atazanavir +/- ritonavir (balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente)</p>	III B
Efavirenz	<p>Síntomas neuropsiquiátricos refractarios</p> <p>Brote cutáneo severo o hepatitis clínica</p>	<p>Nevirapina</p> <p>Saquinavir-rit o Lopinavir- rit o Atazanavir (balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente)</p>	III B
IP	<p>Hipercolesterolemia de riesgo, refractaria a manejo médico, según riesgo cardiovascular</p> <p>Hiperglicemia moderada o refractaria</p> <p>Lipodistrofia intolerable</p>	<p>Atazanavir</p> <p>Efavirenz o nevirapina</p> <p>Nevirapida</p>	<p>I B</p> <p>II B</p> <p>I B</p>
Indinavir-Ritonavir	<p>Nefritis o Urolitiasis o intolerancia gastrointestinal o alteraciones cutáneas o mucosas intolerables</p>	<p>Efavirenz-nevirapina (si no exp a ITRNN) o Saquinavir-ritonavir o Lopinavir-rit o Atazanavir +/- ritonavir</p>	III B

		(balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente)	
Saquinavir-ritonavir	Intolerancia por parte del paciente	Efavirenz o nevirapina (si no exp a ITRNN) o Lopinavir-ritonavir o Atazanavir +/- ritonavir	III B
Lopinavir-ritonavir	Intolerancia gastrointestinal	Efavirenz o nevirapina (si no exp a ITRNN) o Saquinavir-ritonavir o Atazanavir +/- ritonavir (balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente)	III B
Nelfinavir	Intolerancia gastrointestinal	Efavirenz o nevirapina (si no exp a ITRNN) o Saquinavir-ritonavir o Lopinavir-rit o Atazanavir +/- ritonavir (balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente).	III B
Atazanavir	Hiperbilirrubinemia intolerable	Efavirenz o nevirapina ( si no exp a ITRNN) o Saquinavir-ritonavir o Lopinavir-rit (balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir	III B

		individualmente).	
--	--	-------------------	--

Adaptado de Guías Colombianas de Manejo de VIH Basadas en la Evidencia.

### **Cambio de Terapia antirretroviral por fracaso terapéutico:**

- **Respuesta virológica:** CVP  $\leq 50/20$  copias/mL a las 16-24 semanas. Estos pacientes tienen respuesta virológica al mes (disminución  $\geq 1 \log_{10}/\text{mL}$ ), y a los 3-4 meses tienen una CVP indetectable por las técnicas convencionales.
- **Fracaso virológico:** cualquiera de las siguientes situaciones define el fracaso virológico: a) CVP detectable a las 24 semanas de iniciado el TARV, o b) si tras alcanzar una CVP indetectable ( $\leq 50$  copias/mL), ésta vuelva a ser detectable en dos determinaciones consecutivas.

**Frecuencia de los controles.** Es conveniente medir la CVP a las 4 semanas de haber iniciado el TARV para comprobar si existe respuesta virológica y como medida indirecta de la adherencia. Posteriormente debe realizarse esta determinación cada 3-4 meses, aunque puede ser menos frecuente en pacientes estables. Es muy importante tener presente que si se lleva a cabo la determinación de CVP tras un proceso viral intercurrente o tras ser vacunado (p. ej., vacuna antigripal o frente a la hepatitis B), pueden existir rebrotes transitorios de la CVP, por lo que si se dan estos hechos, se recomienda un nuevo análisis tras unas semanas<sup>67</sup>.

### **Regímenes de rescate:**

Cuando se trata de regímenes de rescate se consideran adecuados los que muestran una respuesta óptima al tratamiento de por lo menos 55% usando carga viral indetectable o de por lo menos 45%.

### **Régimen de rescate para primera falla terapéutica:**

Únicamente se tomará en cuenta para el rescate el régimen para el primer fracaso terapéutico en esta guía.

Del segundo fracaso terapéutico en adelante, la modificación de la terapia debe realizarse con asesoría directa de un experto en enfermedades infecciosas o en VIH (IA).

**Tabla 9. Regímenes terapéuticos posibles en pacientes con fracaso virológico tras la primera pauta de TAR**

Régimen previo	Régimen nuevo
3 AN	2 AN <sup>a</sup> + NN ó IP/r <sup>b,c</sup> 1 ó 2 AN <sup>a</sup> + NN + IP/r <sup>b,c</sup>
2 AN + 1 NN	2 AN <sup>a</sup> + IP/r <sup>b,c</sup>
2 AN + IP ó IP/r <sup>b</sup>	2 AN <sup>a</sup> + 1 NN <sup>d</sup> 2 AN <sup>a</sup> + IP/r <sup>b,c,e</sup> 1 ó 2 AN <sup>a</sup> + 1 NN <sup>d</sup> + IP/r <sup>b,c,e</sup>

**Abreviaturas:** AN: análogo de nucleósido/nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa; NN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido; IP/r: inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

**Notas:**

<sup>a</sup> La elección de los nuevos AN debe realizarse según una prueba de resistencias.

<sup>b</sup> La administración de IP/r mejora la farmacocinética del IP, disminuye la incidencia de mutaciones de resistencias a IP y facilita la adherencia al tratamiento.

<sup>c</sup> La elección del IP debe realizarse según la prueba de resistencias.

<sup>d</sup> En un fracaso previo a AN en pacientes no expuestos a NN, la inclusión de un NN (efavirenz) en el nuevo tratamiento mejora la respuesta virológica

<sup>e</sup> Cuando se utiliza un IP/r en la pauta de inicio y el diagnóstico de fracaso virológico es precoz, puede que no se detecten mutaciones en el gen de la proteasa. En este caso deben cambiarse los 2 AN y puede mantenerse el IP/r a no ser que exista intolerancia, toxicidad o mala adherencia.

**BIBLIOGRAFIA**

1. NIH. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Octubre 2006

2. The EACS Euro guidelines Group. European guidelines for the clinical management And treatment of HIV-infected adults in Europe. AIDS 19 .
3. British HIV Association (BHIVA). BHIVA guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. An update April 2005. <http://www.bhiva.org>
4. British HIV Association (BHIVA). BHIVA guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. July 2003. <http://www.bhiva.org>
5. IDSA Guidelines. 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. 2006.
6. New York State Department of Health. Primary care approach to HIV-infected patient. 2004. <http://www.guideline.gov>
7. The PENTA Steering Committee. PENTA Guidelines for the use of antiretroviral therapy 2004- HIV Medicine 2004; 5 (S2): 61 – 86
8. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta – analysis of evidence for increasing number of drugs in antiretroviral combination therapy. BMJ 2002; 324: 757
9. Torre D, Tambini R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: a meta – analysis study. HIV Clin Trials 2002; 3: 1 – 8
10. Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4+ cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28: 313 – 9
11. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral – naïve HIV-1 infected adults. AIDS 2001; 15: 1369 – 77
12. BARTLETT, J : *Medical Management of HIV Infection 2004-2005*. <[www.hopkins-aids.edu](http://www.hopkins-aids.edu)>. (Johns Hopkins University AIDS Service Home Page).
13. 16. BRASIL. Ministério da Saúde. Atualização das recomendações para Tratamento da co-infecção HIV-tuberculose em adultos e adolescentes, Brasília, 2004. 16
14. 17. ATLANTIC STUDY : a randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*, v. 17, n. 7, p. 987-99, 2003.
15. 18. FOCUS STUDY : saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen 48 week analysis in HIV infected patients. In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 42., San Diego, 2002. *Proceedings...* San Diego, 2002.

16. 19. HAMMER, S et al. Scaling up antiretroviral therapy in resource limited settings: guidelines for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2002, 115 p
17. 20. WALMSAY, S et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for initial treatment of HIV infection. *New England Journal Med*, v. 346, p. 2.039-46, 2002.
18. 21. SADI ( SOCIEDAD ARGENTINA DE INFECTOLOGIA : Recomendaciones para el Tratamiento Antiretroviral . Junio 2004.
19. 22. van Leth, F a; Andrews, S b; Grinsztejn, B c; Wilkins, E d; Lazanas, MK e; Lange, JMA a; Montaner, J The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS*. 19(5):463-471, March 25, 2005.
20. Guías para el Manejo de la Infección por VIH basadas en la evidencia . Colombia. 2006.
21. Guías para la Atención del VIH SIDA. Gobierno de Chile .2005.
22. Staszewski, S; Hill AM, Bartlett J; *et al.* 1997. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *Aids*; 11: 477-483.
23. Cozzi Lepri, A; Sabin, CA; Phillips, AN; Lee, CA; Pezzotti, P; and Rezza, G; 1998. The rate of CD4 decline as a determinant of progression to AIDS independent of the most recent CD4 count. The Italian Seroconversion Study. *Epidemiol Infect*; 121 (2): 369-76.
24. Sterling, TR; Chaisson, RE; and Moore, RD; HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *Aids*. 15 (17): 2251-7.
25. Shen, MC; Hu, FC; Lin, JS; Hsie, SW; Hung, CC; Chung, CY; 1998. Human immunodeficiency virus infection in haemophiliacs in Taiwan: the importance of CD4 lymphocyte count in the progression to acquired immunodeficiency syndrome. *Haemophilia*. 4 (2): 115-21.
26. Romeu, J; Balagué, M; Ruiz, L; *et al.* 1999. Short-term risk for AIDS-indicator diseases predicted by plasma HIV-1 RNA and CD4 + lymphocytes. *Scan J Infect Dis*; 31: 37-42.  
6. Phillips, AN; Pezzotti, P; Lepri, AC; Rezza, G; CD4 lymphocyte count as a determinant of the time from HIV seroconversion to AIDS and death from AIDS: evidence from the Italian Seroconversion Study. *Aids*. 8 (9): 1299-305.
27. Easterbrook, PJ; Goodall, RL; Babiker, AG; *et al.* 1999. Are HIV-infected patients with rapid CD4 cell decline a subgroup who benefit from early antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 43 (3): 379-88.
28. Cozzi Lepri, A; Phillips, AN; D'Arminio Monforte, A; *et al.* 2001. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the Icona study. *Aids*. 15 (8): 983-90.

29. Ormaasen, V; Bruun, JN; Sandvik, L; Holberg-Petersen, M; Gaarder, PI; A search for optimal criteria in initiating antiretroviral therapy in chronic human immunodeficiency virus infection focusing on CD4 count and HIV RNA Scan J Infect Dis. 34,(12):,910-7.
30. Anastos, K; Barrón, J; Miotti, P; *et al.* 2002. Risk of Progression to Aids and Death in Women Infected with HIV-1 Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy at Different Stages of Disease. Arch Intern Med; 162: 1973-1980.
31. Egger, M; May, M, Chene, G; *et al.* 2002. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet;360: 119–29.
32. Cascade Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. Aids 2004; 18: 51-58.
33. Rizzardì, GP; Tambussi, G; Bart, PA; Chapuis, AG; Lazzarin, A; Pantaleo, G; 2000. Virological and immunological responses to HAART in asymptomatic therapy-naïve HIV-1-infected subjects according to CD4 cell count Aids; 14 (15): 2257-63.
34. Jacobson, LP; Li R; Margolick, JB; Rinaldo, CR; Detels, R; Munoz, A; 2002. Evaluation of the Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy in Persons with Human Immunodeficiency Virus using Biomarker-based Equivalence of Disease Progression. Am J Epidemiol;155: 760-70.
35. Bartlett, J; Fath, M; DeMasi, R; Quinn, J; Hermes, A; Rousseau, F; 2005. An Updated Meta-analysis of Triple Combination Therapy in Antiretroviral-naïve HIV-infected Adults. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, MA. Abstract 587.
36. Klein, MB; Willemot, P; Murphy, T; Lalonde, RG; 2004. The impact of highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. Aids; (14): 1895-904.17.
37. Boubaker, K; Flepp, M; Sudre, P; *et al.* 2001. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis 2001; 33 (11): 1931-7. 18.
38. Joly, V; Flandre, P; Meiffredy, V; *et al.* 2002. Efficacy of Zidovudine Compared to Stavudine, Both in Combination with Lamivudine and Indinavir, in Human Immunodeficiency Virus- Infected Nucleoside-Experienced Patients with No Prior Exposure to Lamivudine, Stavudine, or Protease Inhibitors (Novavir Trial). Antimicrob Agents Chemother; 46 (6): 1906-13.
39. Gulick, RM; Mellors, JW; Havlir, D; *et al.* 1997. Treatment with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Prior Antiretroviral Therapy. N Engl J Med; 337: 734-9.
40. Gulick, RM; Mellors, JW; Havlir, D; *et al.* 2000. 3-year Suppression of HIV Viremia with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine. Ann Intern Med; 133: 35-39.

41. The Avanti study group. Avanti 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus indinavir in HIV infected antiretroviral-naive patients. *Aids* 2000; 14: 367-374.
42. Hirsh, M; Steigbigel, R; Staszewski, S; *et al.* A., 1999. Randomized, Controlled Trial of Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine in Adults with Advanced Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection and Prior Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*; 180: 659-65.
43. Eron, JJ; Murphy, RL; Peterson, D; *et al.* 2000. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: Selection of thymidine analog regimen therapy (Start II). *Aids*; 14: 1601-1610.
44. Staszewski, S; Keiser, P; Montaner, J; *et al.* 2001. Abacavir-Lamivudine-Zidovudine vs Indinavir-Lamivudine-Zidovudine in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Adults A Randomized Equivalence Trial. *Jama*. 285: 1155-1163.
45. Staszewski, S; Morales-Ramirez, J; Tashima, KT; *et al.* 1999. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N.Engl J .Med.* 341 (25): 1865-73.
46. Squires, KE; Gulick, R; Tebas, P, *et al.* 2000. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (Start I). *Aids*; 14: 1591-1600.
47. Maggiolo, F; Ripamonti, D; Gregis, G; *et al.* 2003. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther.* 8 (4): 339-46.
48. DeJesus, E; Herrera, G; Teofilo, E; *et al.* 2003. Abacavir (300 mg) BID vs zidovudine (300 mg) BID in combination with lamivudine (150 mg) BID and efavirenz (600 mg) QD in HIV-infected, antiretroviral-naive adults: CNA30024, 48-week final results. Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC Meeting; September 14-17; Chicago, Illinois. Abstract H-446.
49. DeJesus, E; McCarty, D; Farthing, CF; *et al.* 2004. Once-Daily versus Twice-Daily Lamivudine, in Combination with Zidovudine and Efavirenz, for the Treatment of Antiretroviral-Naive Adults with HIV Infection: A Randomized Equivalence Trial. *Clin Infect Dis*; 39: 411-8.
50. Bartlett, JA; Johnson, J; Herrera, G; Sosa, N; Rodriguez, AE; Shaefer, MS; Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in Combination With Efavirenz (NNRTI), Amprenavir/Ritonavir (PI) or Stavudine (NRTI): ESS40001 (CLASS) Preliminary 48-Week Results. In: 14th International AIDS Conference 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuOrB1189.
51. Gazzard, BG; DeJesus, E; Cahn, P; *et al.* 2003. Abacavir (ABC) once daily (OAD) plus lamivudine (3TC) OAD in combination with efavirenz (EFV) OAD is well-tolerated and effective in the treatment of antiretroviral therapy (ART) naive adults with HIV-1 infection

- (Zodiac Study: CNA30021). Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC Meeting; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract 1722b.
52. Gallant, JE; Staszewski, S; Pozniak, AL; *et al.* 2004. Efficacy and Safety of Tenofovir D.F. vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naive Patients A 3-Year Randomized Trial. *Jama.* ; 292: 191-201.
  53. Van Leth, F; Phanuphak, P; Ruxrungtham, K; *et al.* 2004. 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*; 363: 1253-63.
  54. Ward, D; Cohen, C; Keiser, P; *et al.* 2004. XV International Aids Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand. Abstract TuPeB4594.
  55. Maggiolo, F; Migliorino, M; Maserati, R; *et al.* 2001. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther*; 6 (4): 249-53.
  56. Landman, R; Shiemann, R; Thiam, S; *et al.* 2003. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-1-infected adults in Senegal. *Aids*; 17: 1017-1022.
  57. Cameron, DW; Japour, AJ; Xu, Y; *et al.* 1998. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *Aids*; 13: 213-224.
  58. Dragsted, UB; Gerstoft, J; Pedersen, C; *et al.* 2003. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis.* 188 (5): 635-42.
  59. Gisolf, EH; Jurriaans, S; Pelgrom, J; *et al.* 2000. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. *Aids*; 14: 405-413.40.
  60. Michelet, C; Ruffault, A; Sebille, V; *et al.* 2001. Ritonavir-Saquinavir Dual Protease Inhibitor Compared to Ritonavir Alone in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother*; 45 (12): 3393-3402.
  61. Gerstoft, J; Kirk, O; Pedersen, C; *et al.* 2003. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *Aids*; 17: 2045-2052.
  62. Murphy, R.L; Brun, S; Hicks, C; *et al.* 2001. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results *Aids* 15: 1-9.
  63. Walmsley, S; Bernstein, B; King, M; *et al.* 2002. Lopinavir-Ritonavir Versus Nelfinavir for the Initial Treatment of Hiv Infection. *N Engl J Med*; 346: 2039-46
  64. Squires, K; Lazzarin, A; Gatell, JM; *et al.* 2004. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 36: 1011-1019

65. Gathe, JC; Ive, P; Wood, R; *et al.* 2004. Solo: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *Aids*; 18:1529-1537.
66. Truchis, P; Force, G; Welker, Y; *et al.* 2002. Efficacy and Safety of a Quadruple Combination Combivir + Abacavir + Efavirenz Regimen in Antiretroviral Treatment–Naïve HIV-1–Infected Adults: La Francilienne. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 31(2): 178-82.
67. Gulick, RM; Ribaud, HJ; Shikuma, CM; *et al.* 2004. Triple nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N. Engl J. Med.* 350 (18): 1850-61.
68. Albrecht, MA; Bosch, RJ; Hammer, SM; *et al.* 2001, Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med*; 345(6): 398-407.
69. Montaner, JSG; Saag, M; Baryliski, C; *et al.* 2002. Focus study: saquinavir Q.D. regimen versus efavirenz QD regimen: week 48 analysis in HIV-infected patients. 42nd ICAAC, San Diego, C.A., Poster H167.
70. Bartlett, JA; Johnson, J; Herrera, G; Sosa, N; Rodríguez, AE; Shaefer, MS; Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in Combination With Efavirenz (NNRTI), Amprenavir/Ritonavir (PI) or Stavudine (NRTI): ESS40001 (CLASS) Preliminary 48-Week Results. In: 14th International Aids Conference 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuOrB1189.
71. Staszewski, S; Keiser, P; Montaner, J; *et al.* 2001. Abacavir-Lamivudine-Zidovudine vs Indinavir-Lamivudine-Zidovudine in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Adults A Randomized Equivalence Trial. *Jama.* 285: 1155-1163
72. Cozzi-Lepri, A; Phillips, AN; d'Arminio Monforte, A; *et al.* 2002. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naïve Antiretrovirals study. *J Infect Dis*; 185: 1062-69.
73. Keiser, P; Nassar, N; White, C; Koen, G; Moreno, S; 2002. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive patients: a cohort study. *HIV Clin Trials*; 3: 296–303.
74. Fundaro, C; Genovese, O; Rendeli, C; *et al.* Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *Aids*; 16 (2): 299-300.
75. Baylor, MS; Johann-Liang, R; 2004. Hepatotoxicity associate with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 35(5) 538-9.56.
76. Saag, MS; Cahn, P; Raffi, F; *et al.* 2004. Efficacy and Safety of Emtricitabine vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naive Patients A Randomized Trial. *Jama*; 292:180-190.
77. Roge, BT; Barfod, TS; Kirk, O; *et al.* 2004. Resistance profile and adherence at primary virological failure in three different highly active antiretroviral therapy regimens: analysi of failure rates in a randomized study. *HIV Medicine.* 5(5): 344-51.

78. Young, B; Fischl, MA; Wilson, HM; *et al.* 2002. Open-label study of a twice-daily indinavir 800-mg/ritonavir 100-mg regimen in protease inhibitor-naïve HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 31 (5): 478-82.
79. Podzamczar, D; Ferrer, E; Sanchez, P; *et al.* 2005. A Randomized Comparison between Abacavir and Stavudine, both Combined with Lamivudin/Efavirenz, in Antiretroviral-naïve Patients: Final 96-Week Results of the ABCDE Study. 12<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic infections, Boston, MA. Abstract 587.
80. Boubaker, K; Flepp, M; Sundre, P; *et al.* 2001. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss Cohort. *Clin Infect Dis*; 33 (11): 1931.
81. John, M; Moore, CB; Jamer, IR; 2001. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *Aids*; 15 (6): 717-23.
82. Gerard, Y; Maulin, L; Yazdanpanah, Y; *et al.* Symptomatic hyperlactatemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *Aids* 14 (17): 2723-30.
83. Staszewski, S; Keiser, P; Montaner, J; *et al.* 2001. Abacavir-Lamivudine-Zidovudine vs Indinavir-Lamivudine-Zidovudine in Antiretroviral-Naïve HIV-Infected Adults A Randomized Equivalence Trial. *Jama.* 285: 1155-1163.
84. Shanne, I; Mommeja-Marin, H; Bartlett, HJ; *et al.* 2005. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIVinfected subjects. *J Infect Dis*; 191 (6): 825-9.
85. Launay, O; Gerard, L; Morand-Joubert, L; *et al.* 2002. Nevirapine or Lamivudine plus Stavudine and Indinavir: Examples of 2-Class versus 3-Class Regimens for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Clin Infect Dis*; 35:1096-105.
86. Antinori, A; Baldini, F; Girardi, E, *et al.* 2001. Female sex and the use of anti-allergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. *Aids*;15 (12): 1579-81.
87. Launay, O; Roudiere, L; Boukli, N; *et al.* 2004. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*; 38 (8): e66-72.
88. Benson, CA; Deeks, SG; Brun, SC; *et al.* 2002. Safety and Antiviral Activity at 48 Weeks of Lopinavir/Ritonavir plus Nevirapine and 2 Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors in Human Immunodeficiency Virus Type 1–Infected Protease Inhibitor–Experienced Patients. *J Infect Dis*;185: 599-607.69.
89. Murphy, RL; Sanne, I; Cahn, P; *et al.* 2003. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *Aids*;17: 2603-2614.
90. Barreiro, P; Soriano, V; Blanco, F, *et al.* 2000. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *Aids*; 14: 807-812.

91. Gulick, RM; Mellors, JW; Havlir, D; *et al.* 2000. 3-year Suppression of HIV Viremia with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine. *Ann Intern Med*;133: 35-39.
92. Bucher, H.C; Kofler, A; Nuesh, R; Young, J; Battegay, M; Opravil, M; 2003. Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *Aids*; 17: 2451-2459.
93. Falco. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 838-846. Barrios, A; Rendon, A; Negredo, E; *et al.* 2005. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *Aids*; 19 (6): 569-75.
94. Robbins, GK; De Gruttola, V; Shafer, RW; *et al.* 2003. Comparison of Sequential Three-Drug Regimen as Initial Therapy for HIV-1 Infection. *N. Engl J Med*; 349: 2293-2303.
95. Albrecht, MA; Bosch, RJ; Hammer, SM; *et al.* 2001. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med*; 345 (6): 398-407.
96. Haas, DW; Fessel,WJ; Delapenha, RA; *et al.* 2001. Therapy with Efavirenz plus Indinavir in Patients with Extensive Prior Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor Experience: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Infect Dis*; 183: 392-400.
97. Benson, CA; Deeks, SG; Brun, SC; *et al.* 2002. Safety and Antiviral Activity at 48Weeks of Lopinavir/Ritonavir plus Nevirapine and 2 Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors in Human Immunodeficiency Virus Type 1–Infected Protease Inhibitor Experienced Patients. *J. Infect Dis*; 185:599-607.
98. Kirk, O; Katzenstein, TL; Gerstoft; *et al.* 1999, Combination therapy containing ritonavir plus saquinavir has superior shortterm antiretroviral efficacy: a randomized trial. *Aids*; 13: F9-F16.
99. Tebas, P; Patick, AK; Kane, EM; *et al.* 1999. Virologic responses to a ritonavir–saquinavir containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *Aids*; 13: F23-F28.
100. Katner, HP; Paar, DP; Nadler, JP; *et al.* 2002. Open-Label Study of a Twice-Daily Indinavir 800-mg/Ritonavir 200-mg Regimen in HIV-Infected Adults Failing a Protease Inhibitor Regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 31 (5): 483-7.
101. Gulick, RM; Smeaton, LM; D’Aquila, RT, *et al.* 2001. Indinavir, Nevirapine, Stavudine, and Lamivudine for Human Immunodeficiency Virus–Infected, Amprenavir-Experienced Subjects: Aids Clinical Trials Group Protocol 373. *J Infect Dis* 2001; 183: 715–21.
102. DeJesus, E; Grinsztejn, B; Rodriguez, C; *et al.* 2004. Efficacy of Atazanavir with Ritonavir or Saquinavir vs Lopinavir/ Ritonavir in Patients Who Have Experienced Virologic Failure on Multiple HAART Regimens. 11th CROI, San Francisco, CA. Abstract 547.

103. Molina, JM; Marcelin, AG; Pavie, J; *et al.* 2005. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*; 191(6): 840-847. 840 infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *Aids*; 14: 807-812.
104. Opravil, M; 2003. Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *Aids*; 17: 2451-2459.
105. Barrios, A; Rendon, A; Negredo, E; *et al.* 2005. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *Aids*; 19 (6): 569-75.
106. Robbins, GK; De Gruttola, V; Shafer, RW; *et al.* 2003. Comparison of Sequential Three-Drug Regimen as Initial Therapy for HIV-1 Infection. *N. Engl J Med*; 349: 2293-2303.
107. Albrecht, MA; Bosch, RJ; Hammer, SM; *et al.* 2001. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med*; 345 (6): 398-407.
108. Benson, CA; Deeks, SG; Brun, SC; *et al.* 2002. Safety and Antiviral Activity at 48 Weeks of Lopinavir/Ritonavir plus Nevirapine and 2 Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors in Human Immunodeficiency Virus Type 1–Infected Protease Inhibitor-Experienced Patients. *J. Infect Dis*; 185:599-607.
109. Kirk, O; Katzenstein, TL; Gerstoft; *et al.* 1999, Combination therapy containing ritonavir plus saquinavir has superior short-term antiretroviral efficacy: a randomized trial. *Aids*; 13: F9-F16.
110. Tebas, P; Patick, AK; Kane, EM; *et al.* 1999. Virologic responses to a ritonavir–saquinavir containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *Aids*; 13: F23-F28.
111. Elston, RC; Yates, P; Tisdale, M; *et al.* GW433908 (908)/ritonavir (r): 48 week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. 15th IAC. Bangkok, 2004. Abstract MoOrB1055.
112. DeJesus, E; Grinsztejn, B; Rodriguez, C; *et al.* 2004. Efficacy of Atazanavir with Ritonavir or Saquinavir vs Lopinavir/Ritonavir in Patients Who Have Experienced Virologic Failure on Multiple HAART Regimens. 11th CROI, San Francisco, CA. Abstract 547.
113. Molina, JM; Marcelin, AG; Pavie, J; *et al.* 2005. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*; 191(6): 840-7.
114. Deeks, SG; Hecht, FM; Swanson, M; *et al.* 1999. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban Aids clinic: response to both initial and salvage therapy. *Aids*, 13: F35-F43.

115. Weidle, PJ; Lichtenstein, KA; Moorman, AC; *et al.* 2000. Factors associated with the successful modification of antiretroviral therapy. HIV Outpatient Study Investigations. *Aids*; 14 (5): 491-7.
116. Sufka, SA; Ferrari, G; Gryszowka, VE; *et al.* 2003. Prolonged CD4+ Cell/Virus Load Discordance during Treatment with Protease Inhibitor–Based Highly Active Antiretrovira Therapy: Immune Response and Viral Control. *J. Infect Dis*; 187: 1027-37.
117. Kim, S; Hughes, MD; Hammer, SM; *et al.* 2000. Both serum HIV type 1 RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict clinical outcome in HIV type 1-infected subjects with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. Aids Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *Aids Research & Human Retroviruses*; 16 (7): 645-53.
118. Cingolani, A; Antinori, A; Rizzo, MG; *et al.* 2002. Usefulness
119. Paterson, DL; Swindells, S; Mohr, J; Brester, M; Vergis, EN; Squier, C, *et al.* 2000. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*; 133 (1): 21-30.
120. Ickovics, JR; Cameron, A; Zackin, R; *et al.* 2002. Consequences and determinants of adherence to antiretroviral medication: results from Adult Aids Clinical Trials Group protocol 370. *Antiviral Therapy*. 7 (3): 185-93.

## **ANEXOS**

**Definiciones de Toxicidades. (Institutos Nacionales de Salud de EE UU) MOVER A ANEXOS**

**Anemia moderada o severa:** hemoglobina menor de 10 g/dL (Región interandina) 8 g/dl (Costa) o caída de la hemoglobina de más de 3.5 g/dL.

**Brote cutáneo severo:** brote con componente vesicular, ampolloso o descamativo o que se acompaña de fiebre y/o compromiso de mucosas (en pacientes que reciben nevirapina y desarrollan brote cutáneo severo debe investigarse la coexistencia de toxicidad hepática).

**Hiperlipidemia de riesgo y refractaria:** cumple con la definición de hipertrigliceridemia moderada o severa y refractaria y/o de hipercolesterolemia de riesgo y refractaria.

**Hipertrigliceridemia moderada o severa y refractaria:** triglicéridos repetido superior a 750 mg/dL, a pesar del manejo nutricional y farmacológico durante por lo menos 6 meses.

**Lipoatrofia moderada:** pérdida de grasa subcutánea de la cara, las extremidades y las nalgas, detectable al examen físico por el trabajador de la salud.

**Neuropatía periférica (y parestesias) severa y refractaria:** alteración de la sensibilidad que afecta el funcionamiento social y laboral del paciente y que no mejora con tratamiento médico.

**Neutropenia severa:** conteo absoluto de neutrófilos menor de 500/mm<sup>3</sup>.

**Pancreatitis clínica:** elevación consistente (repetida) de amilasa y/o lipasa acompañada de síntomas concordantes (dolor abdominal, náusea, vómito, con o sin fiebre).

**Síndrome de hiperlactatemia:** debilidad, dolor abdominal, pérdida de peso, náuseas y/o vómito, con o sin disnea, y niveles elevados de lactato (> 2 veces límite normal superior), y acidosis con brecha aniónica aumentada. (Es frecuente encontrar elevación de las transaminasas, por lo cual en un paciente que recibe ITRN con síntomas compatibles con síndrome de hiperlactatemia, el síndrome debe investigarse cuando las transaminasas se encuentran elevadas.)

**Síndrome de hipersensibilidad al abacavir:** iniciación durante las primeras ocho semanas de tratamiento con abacavir de brote cutáneo asociado con dos de los siguientes síntomas: fiebre, síntomas gastrointestinales, síntomas respiratorios, mialgias, y malestar general; o tres de los síntomas mencionados sin brote cutáneo.

**Hipercolesterolemia de riesgo y refractaria:** hipercolesterolemia que está por encima de valores especificados a pesar del manejo óptimo con terapia hipolipemiente (dosis máximas toleradas de estatinas permitidas por lo menos durante tres meses). Valores especificados:

- Colesterol total:
  - Superior a 240 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular bajo (0-1 factor de riesgo cardiovascular adicional).
  - Superior a 200 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio (dos o más factores de riesgo cardiovasculares adicionales) o en pacientes con enfermedad coronaria o su equivalente (diabetes, enfermedad arterial carotídea, enfermedad vascular arterial periférica).
- Colesterol LDL:
  - Superior a 190 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular bajo.
  - 160 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular moderado.
  - 130 mg/dL en pacientes con enfermedad coronaria o su equivalente.

**Intolerancia gastrointestinal refractaria:** náusea severa o vómito severo (impide considerablemente ingesta de alimentos y dura por lo menos 48 horas o causa depleción de volumen detectable con signos vitales/ortostatismo), diarrea severa (más de siete deposiciones al día o interferencia con funcionamiento social o laboral, o signos de depleción de volumen) que no mejora con terapia farmacológica y dietaria.

**Hepatitis clínica:** náuseas, vómito y dolor abdominal, sin otra explicación alternativa con elevación de transaminasas y bilirrubinas de cualquier nivel.

**Hepatitis paraclínica severa y persistente:** elevación de transaminasas por encima de cinco veces el límite normal superior, y que no mejora a pesar de *continuar* el tratamiento antirretroviral en un período de cuatro a ocho semanas.

**Síntomas neuropsiquiátricos severos y refractarios:** síntomas neuropsiquiátricos que interfieren con el funcionamiento social y laboral, y que no mejoran en un período de cuatro a seis semanas a pesar del manejo médico.

**Hiperglicemia moderada y refractaria:** glucosa en ayunas por encima de 126 mg/dL que no mejora con al menos tres meses de dieta y ejercicio.

**Lipodistrofia moderada:** acumulación anormal de grasa en el cuello, pecho o abdomen, detectable al examen físico por el trabajador de la salud.

**Nefritis por indinavir:** parcial de orina anormal con sedimento y creatinina repetida por encima de dos, sin evidencia de urolitiasis ni otra explicación.

**Urolitiasis:** dolor lumbar y/o abdominal con evidencia de hematuria en el parcial de orina o/y documentación radiológica de obstrucción de la vía urinaria, y/o eliminación en la orina de cálculos macroscópicos.

**Hiperbilirrubinemia intolerable:** hiperbilirrubinemia indirecta por encima de 2.5 veces el límite normal superior y que el paciente no puede aceptar desde el punto de vista estético. La siguiente tabla procura resumir los efectos adversos más

importantes, su manejo farmacológico y no farmacológico, y el grado de severidad que indica su discontinuación.

### Efectos adversos ITRN.

<b>Antiretroviral</b>	<b>Efecto Adverso</b>	<b>Manejo efecto adverso</b>	<b>Indicación suspensión</b>
ITRN (Todos)	Toxicidad mitocondrial ( acidosis láctica y esteatohepatosis)- Efecto de clase  Intolerancia gastrointestinal	Suspensión, tratamiento . Coenzima Q, Carnitina , riboflavina(?) (73)  Antieméticos ( metoclopramida, prometazina), Antiácidos.	Síndrome de hiperlactasemia   Intolerancia gastrointestinal refractaria
AZT	Anemia y/o neutropenia  Cefalea, astenia, insomnio	Eritropoyetina vs. Suspensión del medicamento  Acetaminofén, AINES	Anemia moderada o severa, neutropenia severa sin otra explicación  Cefalea refractaria (descartar otras causas antes de atribuir a AZT)
D4T	Neuropatía  Pancreatitis  Lipo-atrofia  Hipertrigliceridemia	Amitriptilina, gabapentin vs. Suspensión del tratamiento  Suspensión del tratamiento  Suspensión del tratamiento si es severa e intolerante.  Dieta (recomendada por nutrición)	Neuropatía severa y refractaria  Pancreatitis clínica  Suspensión del tratamiento si es intolerante para pacientes y es por lo menos moderada  Hipertrigliceridemia severa refractaria

		idealmente) y gemfibrozilo	
DDI	Pancreatitis  Neuropatía	Suspensión del Tratamiento  Amitriptilina, gabapetin vs. Suspensión del tratamiento	Pancreatitis clínica  Neuropatía severa y refractaria
3CT	Toxicidad mínima	-----	-----
Abacavir	Hipersensibilidad	Suspensión del tratamiento, NO reiniciar	Hipersensibilidad

### Efectos adversos asociados a inhibidores de proteasas

Antiretrovirales	Efectos Adversos	Manejo	Indicación suspensión
IP (Todos)	Hiperlipidemias, hiperglicemia (excepto atazanavir, posiblemente en menor grado para fosamprenavir)  Lipodistrofia  Posible riesgo incrementado de sangrado en hemofílicos  Intolerancia gastrointestinal  Transaminitis/ hepatitis	Dieta, ejercicio, gemfibrozilo, pravastatina, atorvastatina.  Cambio de régimen (??), cirugía plástica  ---  Metoclopramida, loperamida, dependiendo de PI se puede o no usar antiácidos  Cambiar régimen si severa	Hipertrigliceridemia severa refractaria; hipercolesterolemia moderada refractaria.  Intolerancia por parte del paciente y al menos moderada en severidad  Intolerancia gastrointestinal severa y refractaria  Hepatitis clínica o hepatitis para-clínica refractaria

Indinavir	Nefritis Intersticial	Suspensión	Suspensión
	Urolitiasis	Manejo agudo, analgésicos, líquidos IV, Prevenir tomando mas de 1.5 L/d.	Suspender a no ser que pacientes por lo demás lo este tolerando muy bien, tenga buena respuesta, y está dispuesto a tener un segundo episodio.
	Alteraciones cutáneas y mucosas (Xeroftalmia, xerosis, paroniquia).  Hiperbilirrubinemia indirecta	Lubricantes locales  No requiere tratamiento (sin consecuencias clínicas)	Intolerancia por parte del paciente  Intolerancia estética del paciente
Atazanavir	Hiperbilirrubinemia indirecta	No requiere tratamiento (sin consecuencias clínicas)	Intolerancia estética del paciente
Nelfinavir	Diarrea (10 – 30%)	Calcio oral, loperamida	Intolerancia gastrointestinal severa y refractaria
Saquinavir	Hipoglicemia en diabéticos	Manejo agudo	-----
	Cefalea	Acetaminofén	
Amprenavir	Brote cutáneo	Antihistamínicos y cremas (¿?).	Brote cutáneo severo
	Parestesias	Cambiar régimen si no tolera.	Parestesias severas
Lopinavir/rit	Diarrea	Loperamida	Intolerancia gastrointestinal severa y refractaria
	Astenia	-----	

### Efectos adversos de los ITRNN

<b>Antiretroviral</b>	<b>Efecto Adverso</b>	<b>Manejo</b>	<b>Indicación Suspensión</b>
Nevirapina	<p>Brote cutáneo (15-30%)</p> <p>Hepatitis (mayor riesgo en mujeres con enfermedad hepática de base, y CD4 mayor de 250).</p>	<p>Antihistamínicos (¿?) Cremas tópicas (¿?)</p> <p>Suspensión del tratamiento</p>	<p>Brote cutáneo severo</p> <p>Hepatitis clínica o hiperbilirrubinemia o transaminasas mas de 2.5 veces del límite superior de lo normal</p>
Efavirenz	<p>Brote cutáneo (5-10%)</p> <p>Hepatitis</p> <p>Síntomas neuropsiquiátricos</p>	<p>(ver nevitapina)</p> <p>Tomar medicamento en la noche y con estómago vacío. Puede requerir suspensión del tratamiento (2%)</p>	<p>Brote cutáneo severo</p> <p>Hepatitis clínica o hepatitis para-clínica severa</p> <p>Síntomas neuropsiquiátricos severos refractarios</p>

**GUIAS NACIONALES  
PARA  
TRATAMIENTO Y PROFILAXIS  
DE  
ENFERMEDADES OPORTUNISTAS  
EN  
VIH-SIDA**

**TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE  
ENFERMEDADES OPORTUNISTAS**

En el transcurso de los últimos 20 años desde que se reconoció el SIDA, se han hecho grandes avances para mejorar la calidad y esperanza de vida de las personas infectadas por el VIH.

En el primer decenio de la epidemia, los avances fueron en el perfeccionamiento del diagnóstico de las enfermedades oportunistas, mejores tratamientos para las complicaciones agudas y crónicas y la introducción de la quimioprofilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP), toxoplasmosis, infección por complejo *Mycobacterium avium* e infecciones bacterianas. Se demostró que el uso de Cotrimoxazol no sólo reducía la incidencia de PCP, sino también la de toxoplasmosis y otras enfermedades bacterianas.

La introducción de la terapia antiretroviral (TARV) ha reducido la incidencia de infecciones oportunistas y mejorado la calidad de vida de las personas viviendo con VIH; convirtiéndose en el método más eficaz para prevenir las Infecciones Oportunistas (IO). Sin embargo, un gran número de pacientes no recibe drogas antiretrovirales y otros han estado bajo tratamiento, pero sin éxito; estos pacientes se beneficiarán de la profilaxis contra las IO. Además el tratamiento profiláctico de algunas infecciones específicas sigue siendo un beneficio, aún en personas que reciben TARMA, para prolongar la vida de los pacientes con VIH<sup>1</sup>.

---

## **PRINCIPIOS FUNDAMENTALES**

Todo paciente debe recibir consejería para mantener su buena salud, en relación a nutrición , descanso, ejercicio y buenas relaciones con su persona, entorno familiar, comunitario y con su creencia religioso.

El paciente debe recibir un buen manejo sintomático de fiebre, diarrea, náusea , síndrome de desgaste, tos, dolor, ansiedad y especialmente depresión , como causas importantes de la falta de adherencia y aumento de morbilidad.

Se debe realizar una búsqueda proactiva de las IO curables , sobretodo Tuberculosis , inclusive más que las únicamente se pueden controlar.

En búsqueda del diagnóstico certero de IO es importante incorporar procedimientos eficaces tales como BAAR modificado en heces para *Cryptosporidium* y BAAR de médula ósea o hígado para TB.

Internalizar el concepto al paciente y su familia de que el tratamiento de enfermedades controlables en los primeros seis meses posteriores al diagnóstico de HIV en fase SIDA mejora la morbilidad general .

## **EFFECTO DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL (TARV) SOBRE LA INCIDENCIA Y MANEJO DE INFECCIONES OPORTUNISTAS.**

Existen múltiples trabajos que han documentado que la TARV disminuye la incidencia de Infecciones oportunista (IO) y mejora la sobrevida, independientemente del uso de profilaxis antimicrobiana, disminuyendo la mortalidad entre personas que viven con VIH (1 -7). La TARV no reemplaza la indicación de profilaxis entre pacientes con severa inmunodepresión, aunque es una de las principales estrategias para reducir la morbilidad atribuible a infecciones relacionadas con el VIH y otros procesos relacionados al VIH

El beneficio clínico de la TARV en reducir el riesgo de IO ha sido demostrado claramente en pacientes con  $< 200$  CD4, siendo incierto en pacientes con  $>200$  CD4. Aunque existen trabajos que suponen beneficios. (8,10).

Además de prevenir las IO, el TARV puede llevar a la resolución o mejoría de ciertas IO en especial en aquellas donde no existe un tratamiento claramente establecido. Por otra parte la TARV administrada en el curso de una IO, puede resultar en una reacción inflamatoria importante que requiera el uso de drogas antiinflamatorias para su manejo, finalmente quienes usan TARV pueden tener presentaciones atípicas de IO que pueden presentarse al inicio o algunas veces después de tiempos prolongados.

No existen guías específicas para el manejo de TARV en presencia de una IO aguda. Hay dos principales circunstancias a considerar:

El inicio de la TARV en el curso de una IO aguda.

El manejo de la TARV en pacientes en tratamientos con TARV que presentan una IO.

El manejo en ambas circunstancias va a depender del grado de afectación virológica e inmunológica antes del inicio de la TARV y del beneficio virológico e

inmunológico resultantes de la TARV, la duración de la enfermedad de VIH antes del inicio de la TARV y del riesgo de interacciones medicamentosas entre la TARV y los drogas que requiera para el manejo de la IO.

## **INICIO DE TARV EN PACIENTES CON IO AGUDAS**

El beneficio de TARV en el curso de una IO aguda incluye la mejoría de la función inmune que potencialmente puede contribuir a la resolución de la IO.

El beneficio del inicio de la TARV ha sido demostrado para las IO cuyos tratamientos son limitados o cuya efectividad sea incierta. Existen reportes de resolución de cuadros clínicos de criptosporidiosis, microsporidiosis, leucoencefalopatía multifocal y progresiva y de sarcoma de kaposi, que luego del inicio de la TARV han mejorado tanto su función inmune como su IO aguda (11 – 14), otro de los beneficios del inicio de la TARV es el disminuir el riesgo de una segunda IO.

Los argumentos en contra del inicio de TARV en procesos agudos de IO son:

1. Toxicidad e interacciones medicamentosas
2. El síndrome de reconstitución inmune.

La suma de efectos tóxicos entre tratamientos de IO y regímenes de TARV pueden dificultar la identificación específica de qué droga es la responsable del evento. Las interacciones medicamentosas pueden llevar a que los tratamientos sean subterapéuticos como el caso de los pacientes con tuberculosis.

El síndrome de reconstitución inmune ha sido descrito para infecciones mycobacteriana, neumonía por *Pneumocysti jiroveci*, toxoplasmosis, hepatitis B, cytomegalovirus, varicela zoster, cryptococcus. (12, 15 – 25). Este síndrome se caracteriza por fiebre y reaparición de las manifestaciones clínicas de las IO o de nuevas manifestaciones, semanas después del inicio de la TARV. Es necesario determinar la recrudescencia de la IO o de toxicidades a drogas o de nuevas IO. El manejo es con antiinflamatorios o corticoides. El mayor número de reportes está

relacionado con tuberculosis, donde el paciente puede presentar fiebre, linfadenopatías, aumento o nuevos infiltrados pulmonares y compromiso de Sistema nervioso central (19, 26,27); tales reacciones paradójicas son más frecuentes en pacientes infectados por VIH con enfermedad por mycobacteria tuberculosa que iniciaron TARV comparados con aquellos que no tiene TARV o en aquellos con enfermedad por mycobacteria tuberculosa que no están infectados por el VIH (19).. Las reducciones de la carga viral y el incremento marcado de recuento de CD4 ha sido asociado con la presencia de reacciones paradójicas en pacientes con enfermedad por m. tuberculosa o MAC (15, 17, 19,26). Aunque la mayoría de reacciones ocurren dentro de las primeras semanas luego del inicio de la TARV, algunas veces se puede presentar varios meses después del inicio de la misma.

No hay estudios randomizados que demuestren que el inicio de la TARV mejore a los pacientes que hayan recibido tratamiento específico para su IO, además no hay datos que demuestren que el inicio de TARV en el curso de una IO aguda empeore el pronóstico o tratamiento para la IO. (1)

### **MANEJO DE IO AGUDA DURANTE LA TARV.**

Se puede dividir en tres grupos:

1. Las IO que se presentan luego del inicio de la TARV (dentro de las 12 semanas): estos casos son considerados como infecciones subclínicas que no están enmarcadas como síndrome de reconstitución inmune y no son consideradas como fracaso terapéutico precoz (10, 15,17, 28-31).
2. El segundo grupo incluye reportes de IO que se presentan luego de las 12 semanas de inicio de la TARV entre pacientes con carga viral indetectable y recuentos de CD4 > 200 células. (32,33). Determinar si estos casos representan una forma de reconstitución inmune o una reconstitución inmune parcial con la presencia de una nueva IO es difícil. El aislamiento de microorganismos por tinciones o cultivos requieren de terapia específica.

3. El tercer grupo incluye pacientes que presentan IO por fracaso virológico e inmunológico.

### **CUANDO INICIAR TARV EN UNA IO**

No existe consenso de cuál es el momento óptimo para el inicio de TARV en la presencia de una IO recientemente diagnosticada. Los parámetros a tomar en cuenta dependen de:

- Efectividad de la terapia para la IO.
- Riesgo de interacciones medicamentosas
- Evaluar los riesgo y consecuencias de desarrollar un síndrome de reconstitución inmune

En los casos de cryptosporidiasis, microsporidiasis, leucoencefalopatía multifocal progresiva y sarcoma de Kaposi, los beneficios de la TARV están claramente demostrados (AIII). En el caso de tuberculosis, MAC, PCP, meningitis por cryptococco esperar una respuesta inicial a la terapia de la IO es lo recomendado antes de iniciar TARV (CIII)

## **Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP)**

**Tratamiento:**

**Régimen preferido:**

1. Trimetropin/Sulfametoxazol. **10 a15 mg/kg/día (basados en trimetropin)** V.O. o IV en DIVIDIDA EN 3 dosis . ( 1,2,8 ) **por 21 días**

**(DOSIS USUAL 2 tabletas de trimetropin/sulfametoxazol forte cada 8 horas)**

2. Corticoides. pacientes com hipoxemia < 70 mm Hg ( **corregir segun la altura**) o gradiente A-a >35 mm Hg , podrían recibir corticoides ; prednisona

40 mg VO BID por 5 días (3,4), **40 mg VO QD por 5 días y 20 mg QD por 11 días**, idealmente se inicia dentro de las 72 horas de iniciada la terapia con TMP/SMX (1).

### **Regímenes alternativos:**

1. Clindamicina 600 mg IV cada 8 horas o 600 mg. VO cada 6 horas más \*primaquina 15 a 30 mg VO por 21 días (5,6,7) (**buscar referencia**)  
REALIZAR GESTION PARA DOTACION DE PRIMAQUINA

### **Consideraciones generales:**

- La resistencia del *P. JIROVECI* por mutación ha sido descrita correlacionándose a la exposición a las sulfas, pero no parece ser asociado a fracaso terapéutico (9).
- La mortalidad sin tratamiento es del 100% y con terapia adecuada de 15%; la respuesta es lenta. Las reacciones adversas al TMP/SMX han sido notadas en el 25 al 50%, las principales son : rash, fiebre, leucopenia, trombocitopenia, aumento de nitrogenados, hepatitis, hiperkalemia (10-20)
- **El rash, fiebre o hepatitis puede responder a la administración de n acetilcisteina (fluimucil).**
- Administrar acido \*folínico durante la fase aguda (DII) (1)

### **Prevención de la enfermedad:**

#### **Indicaciones para el inicio de profilaxis primaria:**

- Pacientes con CD4 < 200 cel/ml o < 14% (**según metodo de IFI**)
- Candidiasis orofaríngea (AI).
- Enfermedad marcadora de SIDA.
- Temperatura de 38°C durante más de 2 semanas, descartando otras causas (BII).

- Cuando no sea posible el monitoreo de CD4 por > 3 meses.
- Cuando el recuento de CD4 sea > 200 células pero < 250 (BII)

**Droga de elección / Dosis:**

- Trimetoprim / Sulfametoxazol (TMP/SMX) (AI).
- Un comprimido simple 80/400 mg. por día (AI). De existir alergia al TMP/SMX intentar pauta de desensibilización.

**Drogas alternativas:**

- Dapsona 50 mg BID o 100 mg/día (BI).
- Atovaquona V.O., 1500 mg/día (BI).
- Sulfadoxina + Pirimetamina (Fansidar) 1 comprimido 1 día a la semana.

**Suspensión de la profilaxis primaria:**

- Pacientes con TARV y CD4 > 200 cel/mm<sup>3</sup> por más de 3 meses (AI). 23

**Restitución de la profilaxis primaria:**

- Podría ser restituida si el recuento de CD4 es < 200 células/ul (AIII)

**Prevención de recurrencia.**

- Pacientes con antecedentes de neumonía por PCP debería administrarse crónicamente profilaxis secundaria con TMP-SMX .(AI)

**Suspensión de profilaxis secundaria**

- La profilaxis secundaria podría ser descontinuada en pacientes que han incrementado el CD4 por arriba de 200 células -por lo menos los últimos tres meses como resultado de la TARV (AI) (21,22,23,24).

**Restauración de Profilaxis Secundaria.**

- Si el recuento de CD4 disminuye < 200 cel/ul (AIII).
- Si existiera recurrencia de infección por PCP con conteo < 200 cel/ul (CIII)

# **Infección diseminada por el complejo *Mycobacterium Avium***

## **Tratamiento:**

### **Régimen preferido:**

- Claritromicina 500 mg bid VO + etambutol 15 mg /kg/día VO (AI) (1,2)
- Agregar una tercera droga cuando: CD4 < 50 cel/ul, carga MAC alta o fracaso de la TARV (2). Amikacina 10 a 15 mg /kg/día o ciprofloxacina 500 a 750 mg bid VO o levofloxacina 500 mg qd VO

### **Regimen alternativo:**

- Azitromicina 500 a 600 mg/día + etambutol 15 mg/kg/día VO: ( 25 – 32)

### **Consideraciones generales:**

- Puede iniciar la TARV simultáneamente o dentro de 1 a 2 semanas (CIII).
- Pacientes con síntomas moderados o severos de reconstitución inmune podrían recibir inicialmente antiinflamatorios no esteroides ( CIII), si los síntomas no mejoran se podría agregar corticoides 20 a 40 mg de prednisona/ día (CIII) ( 36,37)
- El fracaso terapéutico es definido por persistencia de los hemocultivos positivos a las 4 a 8 semanas.
- En casos de usar tres drogas, es incierto cual es la mejor, estudios con rifabutina sugieren que mejora la supervivencia y reduce la resistencia.

- La resistencia a claritromicina y azitromicina es inusual aún en quienes están con profilaxis primaria.
- Dosis mayores de claritromicina de 1 g por día han sido asociado a un aumento de la mortalidad y no deberían usarse (38)
- Se han observado mayores reacciones cuando se usa rifabutina junto con claritromicina u otras drogas que inhiben el citocromo p450 isoenzima 3A4 llevando a un mayor riesgo de uveítis (39, 40)
- El test rutinario de muestras respiratorias y gastrointestinales para MAC no está recomendado ( DIII)

### **Prevención de la exposición:**

No existe recomendación específica para evitar exposición, pues el microorganismo se encuentra normalmente en el ambiente, por ejemplo en los alimentos y el agua.

### **Prevención de la enfermedad:**

#### **Inicio de profilaxis primaria:**

- Recuento de CD4 < 50 cel/mm<sup>3</sup>(AI)  
Azitromicina o Claritromicina, en dosis:

1. Azitromicina V.O. 1200 mg a la semana (AI).
2. Claritromicina V.O. 500 mg cada 12 horas (AI).

#### **Suspensión de profilaxis primaria:**

Pacientes que hayan respondido a la TARV y tengan > 100 cel/mm<sup>3</sup> por > 3 meses (AI) .

#### **Restauración de la profilaxis primaria:**

Reintroducir si el recuento de CD4 es < 50 a 100 cel/ul (AIII)

### **Prevención de las recurrencias.**

**Indicación:**

- Pacientes con enfermedad diseminada documentada deberían recibir terapia de profilaxis secundaria o de mantenimiento de por vida (AII)
- Droga y dosis: claritromicina oral 500 mg cada 12 horas + etambutol oral 15 mg/kg/día (AI), con o sin rifabutina oral 300 mg /día (AII).

**Suspensión de profilaxis secundaria:**

- Quienes hayan recibido mas de 12 meses de tratamiento para MAC y estén asintomático.(21)
- Pacientes con incremento sostenido de CD4 (> 6 meses) y su recuento > 100 cel/mm<sup>3</sup> después de la TARV.

**Restauración de la profilaxis secundaria.**

Recuento de CD4 < a 100 CD4 cel/ug ( AIII)

- *Embarazo:*
- Las indicaciones son iguales que las normas para adultos y adolescentes (AIII)
- Se podría retardar el inicio luego del primer trimestre.
- Azitromicina es la droga de elección (BIII) (41), claritromicina ha demostrado teratogenicidad en animales y podría ser usada con precaución (42)
- Para profilaxis secundaria, azitromicina + etambutol es el régimen preferido (BIII) (41)

## **Encefalitis por *Toxoplasma gondii***

**Tratamiento:**

**Régimen preferido: (AI) (1, 2, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49)**

1. Pirimetamina, dosis de carga 200 mg, luego entre 50 y 75 mg/día/VO.

mas

2. Sulfadiacina 1000 a 1500 mg/día/ c/6 horas VO, más

3. **Acido folinico**—10 a 20 mg /día, VO.

Duración de la terapia: 6 semanas.**(BII)**

**Régimen alternativo:**

1. Pirimetamina + acido folinico †(AI), más

Clindamicina 600 mg c/6 horas/ VO o IV (2)

2. Pirimetamina + acido Folinico

más uno de los siguientes:

- Azitromicina 900 a 1200 mg/día/VO (CII) (50,51)
- Claritromicina 500 mg c/12/VO. (CIII)(52)
- Minociclina 150 a 200 mg/día/VO. (CIII)(53,54)

**NOTA: En caso de no tener disponibilidad de los medicamentos anteriores, se podría utilizar TMP/SMX 10mg./Kg/día (basado en trimetropin).**

**Antimicrob Agents Chemother (Torre D, Casari) 1998 BII**

**Consideraciones generales:**

- Se puede indicar trimetropin/sulfametoxazol en forma parenteral (CII) (55).

**LEER CITAS BIBLIOGRÁFICAS.sobre el uso por via oral o perenteral**

- La dosis de acido folinico puede ser incrementada a 50 mg /día para reducir la toxicidad de la pirimetamina. (2)
- Dosis > 1 g/día de claritromicina están asociados a un incremento de la mortalidad (DIII).

- La duración de la terapia aguda puede prolongarse mas de seis semanas **(hasta 8 semanas)** si ha existido una respuesta parcial clínica y radiológica
- La administración de anticonvulsivantes podría ser administrada en pacientes con historia de convulsiones (AIII), no deberían ser administrado profilácticamente a todos los pacientes. (DIII).

#### **Prevención de la exposición:**

- Todos los pacientes VIH positivos deben recibir orientación para evitar el contacto con las diversas fuentes de infección (BIII). Ej. carnes crudas, lavar vegetales, evitar contacto con heces de gatos y **perros**, etc. (56).

#### **Prevención de la enfermedad:**

##### **Inicio de la profilaxis primaria:**

Pacientes con CD4 < 100 cel/mm<sup>3</sup> (AII):

- Droga de elección/ dosis:  
TMP/ SMX : Una tableta de dosis doble cada día (AII). (57)
- Drogas alternativas: (22)  
Dapsona 50 mg/día + Pirimetamina 50 mg c/semana +acido folinico 25 mg. c/semana. (BI)  
Dapsona 200 mg semanales + Pirimetamina 75 mg + acido folinico 25 mg/semana (BI)

##### **Suspensión de la profilaxis primaria.:**

Descontinuar en pacientes quienes hayan respondido a la TARV con un incremento de CD4 > 200 cel/ul por > 6 meses **en dos resultados diferentes** (AI) (58,59,60,61,62)

**Se recomienda observación clínica permanente por el riesgo de recaídas. (60)**

#### **Restauración de profilaxis primaria:**

Podría ser reinstalada en pacientes con disminución de recuento de CD4 < 200 cel/ul (AIII)

#### **Profilaxis secundaria:**

Pacientes quienes han recibido terapia inicial deberá mantenerse la misma de por vida como tratamiento supresivo crónico (AI). (63,64)

Droga de elección:

- Sulfadiazina 500 – 750 mg/día/c/6h/VO. + pirimetamina 25 - 50 mg/día.VO + leucovorina oral 10 - 15 mg/día.(AI) (2)

Drogas alternativas:

- Clindamicina 300 - 450 mg cada 6 a 8 horas + pirimetamina oral 25 a 75 mg día + leucovorin 10 a 15 mg al día (BI).

#### **Suspensión de la profilaxis secundaria:**

Paciente en TARV con incremento sostenido de CD4 > 200 cel/ul > 6 meses.(60,62)

**Se recomienda observación clínica permanente por el riesgo de recaídas. (60)**

#### **Restauración de la profilaxis secundaria:**

La terapia crónica de mantenimiento podría ser reintroducida si el recuento de CD4 < 200 cel/ul (AIII)

**Embarazo:**

Puede administrarse TMP/SMX al igual que la descrita para PCP (AIII). por el riesgo potencial asociado al tratamiento con pirimetamina, la quimiopprofilaxis con esquemas que tengan este fármaco debe suspenderse hasta después del parto (CIII).(22)

## **Infecciones respiratorias de origen bacteriano**

### **Consideraciones generales.**

- La neumonía bacteriana es una de las causas de morbilidad relacionadas a VIH. (65,66).
- Las personas viviendo con VIH tienen 7,8 veces mayor probabilidad de desarrollar neumonía que la población general (66).
- El mayor predictor de infecciones bacterianas es el recuento de CD4.
- Los agentes etiológicos más frecuentes son: Streptococcus pneumoniae seguido por Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus (67, 68, 68, 70,71).
- La infección por S. pneumoniae es 6 veces más frecuentes en personas que viven con el VIH (PVVS) que la población general. (72). Mientras que la bacteremia es 100 veces más frecuente.
- La incidencia de neumonía por H. influenzae es 100 veces más alta en PVVS, la mayoría de infecciones es causada por cepas no encapsuladas.
- La recurrencia con el mismo o diferente serotipo es 8 a 25% más frecuente dentro de los 6 meses en PVVS.(72,73)

### Tratamiento:

- Las terapias deben ir dirigidas hacia los agentes más frecuentes, en especial . *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.
- Los regímenes deben incluir:
  1. Como primera elección betalactámicos/inhibidor de betalactamasa (IBL),
  2. Regímenes alternativos son cefalosporinas de 3a generación (ceftriaxona o cefotaxima) o fluoroquinolonas con actividad contra el *S. pneumoniae* (levofloxacin, moxifloxacin) (AIII). Combinación de macrólidos o quinolonas más cefalosporinas podrían ser consideradas para casos severos (AIII).
  3. En pacientes con CD4 < 100 cel/ul e historia de infecciones previas por *Pseudomonas*, bronquiectasias, neutropenia absoluta o relativa habría que considerar la cobertura antimicrobiana mas amplia, que incluya fármacos con actividad anti *pseudomonas* y estafilococica.

### Prevención de la exposición:

No hay forma efectiva de prevenir la exposición a *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

### Prevención de la enfermedad:

- Se indicará vacuna antineumocócica derivada de polisacáridos de 23 serotipos a todos los pacientes con CD4 >200, siempre que no hayan recibido la vacuna en los últimos 5 años, **INCLUYENDO EMBARAZADAS** 74,74,76,77,78).
- En los pacientes que requieran de TARV, deberá esperarse 2 meses del mismo previa la vacunación.

- Se desconoce la duración del efecto protector, pero se recomienda la administración cada 5 años.(CIII) (77)
- Se puede vacunar a pacientes con <200 CD4 pero probablemente su respuesta humoral sea menor (CIII); se puede considerar repetir la vacuna una vez que su recuento de CD4 sea >200 como consecuencia del TARV (CIII).
- La incidencia de infección por H. influenzae tipo B es baja por lo que no se recomienda su vacunación (DIII).
- La administración de TMP/SMX como profilaxis para PCP disminuye la frecuencia de infecciones respiratorias de origen bacteriano (AII)
- En pacientes con neutropenia secundaria al VIH; o al tratamiento farmacológico se puede suspender la medicación causante (CII) o administrar Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (CII).

## **Infecciones intestinales de origen bacteriano**

### ***Prevención de la exposición.***

- Evitar el consumo de alimentos crudos o la cocción incompleta.
- Sugerir el lavado de frutas y verduras con agua clorada o hervida (BIII).
- Insistir en el lavado de manos y de utensilios que hayan estado en contacto con alimentos crudos.
- Evitar el ingerir quesos blandos y alimentos elaborados (embutidos, fiambres, salchichas) por la asociación existente con la Listeriosis.
- Evitar adquirir animales domésticos menores de 6 meses de edad (BIII).
- Evitar contacto con animales con diarrea, así como el contacto con sus heces (BIII).
- Evitar el contacto con reptiles (lagartijas, iguanas, tortugas) (BIII).

- Durante los viajes, insistir en las medidas antes mencionadas y evitar el consumo de alimentos de dudosa procedencia (AII).
- El tratamiento del agua con Yodo o Cloro puede ser menos efectivo que la ebullición, pero es una alternativa cuando no hay forma de hervir el agua (BIII).

#### **Prevención de enfermedad:**

No se recomienda administrar antimicrobianos profilácticos a los viajeros (DIII).

#### **Tratamiento:**

Pacientes con gastroenteritis por Salmonella pueden recibir ciprofloxacina 750 mg dos veces al día por 14 días (CIII) o TMP/SMX 160/800 mg c/12 horas/14 días en casos leves

En casos severos o con bacteremia o CD4 < 200, prolongar este tratamiento por 4-6 semanas.

#### **Prevención de la recurrencia:**

- Pacientes con bacteremias por Salmonella necesitan tratamiento a largo plazo (2-3 meses) a iguales dosis. La ciprofloxacina o TMP/SMX son las drogas de elección (BII).
- Los contactos domésticos deben ser investigados para ver si son portadores asintomáticos de Salmonella o Shigella y que reciban tratamientos adecuados (CIII).

#### **Consideraciones especiales:**

- *Embarazo:*

Pacientes con gastroenteritis por salmonella deben recibir tratamiento con ampicilina, cefalosporinas de tercera generación o TMP/SMX (BIII). No administrar quinolonas.

# Criptosporidiasis

## Tratamiento:

### Régimen preferido:

- **Iniciar TARV debido a que el incremento** a más de 100 CD4 cel/ul. **Cura la enfermedad** (87,88)
- Tratamiento sintomático: hidratación(AIII), suplemento nutricional y agentes antidiarreicos una vez descartadas otras causas de diarrea (BIII)

### Regímenes alternativos:

La efectividad es variable por lo que su recomendación está limitada (CIII)

- Nitazoxamida 500 mg c/12 h VO **por 14 días** (93, 94, 95)

### Prevención de la exposición:

- Evitar el contacto con heces humanas o de animales
- Debe lavarse las manos después del contacto con heces humanas o de animales domésticos y después de haber tocado tierra.
- Deben abstenerse de mantener conductas sexuales que las expongan al contacto con heces, como las relaciones oro-anales.

### *Prevención de recurrencia:*

*No hay regímenes eficaces.*

# Infección por Bartonella

## Tratamiento:

### Régimen preferido:

Eritromicina 500 mg c/6h/VO o Doxiciclina 100 mg/VO BID por 2-3 meses  
(All) (79 - 86)

**Regimenes alternativos:**

Azitromicina 600 mg/dia o claritromicina 500 mg c/12 h.VO **de 2 a 4 meses**

**Consideraciones generales:**

- Doxiciclina es la droga de elección en afectaciones del sistema nervioso central. (All).
- Los pacientes que presentan recaídas deberían ser tratados de por vida.(AIII)

**Prevención de la exposición:**

- Existe un riesgo potencial de transmisión de esta enfermedad por los gatos (CIII).
- Las personas infectadas por VIH no deberían exponerse a situaciones en que puedan recibir rasguños de gatos (BIII).
- No se ha confirmado el beneficio de realizar pruebas rutinarias o serológicas a los gatos para detectar infección por Bartonella (DII).

**Prevención de la enfermedad:**

No hay datos que respalden el uso de quimioprofilaxis (CIII).

**Prevención de la recurrencia:**

Se ha recomendado el uso de Macrolidos o doxiciclina.(CIII) **de por vida en caso de una recaída**

**Consideraciones especiales:**

***Embarazo:***

En caso necesario se recomienda eritromicina u otro macrólido, no usar tetraciclinas.

# Criptococosis

## Tratamiento:

### Régimen preferido:

- Fase inducción: \*Anfotericina B 0,7 mg/kg/día + \*5 flucitosina 100 mg/kg/día por 14 días (AI) (2, 96, 97).
- Fase de consolidación: fluconazol 400 mg/día/VO por 8 semanas (AI)

Fase supresiva: fluconazol 200 mg/día/VO

**Se recomienda observación clínica permanente por el riesgo de recaídas. (60)**

### Regímenes alternativos:

- Anfotericina B 0,7 1 mg/kg/día IV por 14 días , luego fluconazol 400 mg por 8 a 10 semanas.
- Fluconazol 400 a 800 mg/día PO por 14 días , luego fluconazol 400 mg por 8 a 10 semanas

### Consideraciones generales:

- El manejo de la hipertensión endocraneal (presión de apertura > 200 mm H<sub>2</sub>O) se debe realizar con punción lumbar diaria hasta que la presión intracraneal se normalice(AII) (99, 100)
- La repetición de la punción lumbar es para el control de la presión intracraneal, seguimiento del tratamiento o ante la presencia de nuevos síntomas

- Ante la persistencia de hipertensión intracraneal:, se recomienda derivación ventrículo peritoneal o drenaje lumbar (BIII) (2)
- El antígeno sérico para criptococo no sirve de ayuda en el manejo, dado los cambios en los títulos que no se correlaciona con la respuesta clínica.(101)
- La anfotericina requiere estricto monitoreo de las funciones renal y hepática. ( CIII)
- Las reacciones adversas relacionadas a la infusión de anfotericina pueden controlarse con la administración de acetaminofen, difenhidramina o corticoides 30 minutos previos a la infusión. (CIII).

#### **Prevención de la exposición:**

Las personas infectadas por el VIH no pueden evadir por completo la exposición al *Criptococcus neoformans*.

#### **Prevención de la enfermedad:**

No existe

#### **Prevención de recurrencias:**

- Pacientes quienes han completado la terapia inicial deben de recibir terapia crónica de mantenimiento con dosis supresivas.(AI)

#### **Drogas alternativas:**

Itraconazol V.O. 200 mg/día en resistencia comprobada a fluconazol (BI)

#### **Suspensión de profilaxis secundaria:**

Paciente libre de síntomas en TARV con incremento sostenido de CD4 > 200 cel/ul > 6 meses. (60,62).

#### **Restauración de la profilaxis secundaria:**

Pacientes que el recuento de CD4 disminuya a < 200 cel/ul (AIII)

### Consideraciones especiales:

#### **Embarazo:**

- No se debe administrar profilaxis con Fluconazol o Itraconazol durante el embarazo (DIII).
- De ser necesario, se indicará Anfotericina B

## Histoplasmosis

### Tratamiento:

#### Régimen preferido:

- Episodios severos: Infección aguda Anfotericina B 0,7 mg/kg/día por 3 a 10 días (AI) (1, 2, 104,105), en consolidación itraconazol 200 mg /c/12h por 12 semanas (AII) (106).

Nota: **Caso severo** se define por uno o mas de los siguientes: temperatura mayor a 39 grados centigrados, tensión arterial sistolica menor a 90 mm Hg, PO2 menor de 70, perdida de peso mayor de 5 %, hemoglobina menor de 10 gr/dl, neutrofilos absolutos menores de 1000/ml, GPT (ALT) mayor de 2,5 veces los limites normales, creatinina mayor de dos veces el limite normal, albúmina menor de 3,5 gr/ml, disfunción de otro organo o Karnofsky menor de 70 PUNTOS

- Episodios menos severos y leves: Itraconazol 200 mg VO c/8h por 3 días, luego 200 mg /c/12h por 12 semanas (AII) (106).

#### Profilaxis secundaria

Itraconazol 200mg/c día de por vida.

### **Consideraciones generales:**

- El Itraconazol puede ser usado como tratamiento inicial de histoplasmosis leve a moderada sin compromiso del sistema nervioso central.
- El fluconazol es inferior in Vitro frente al itraconazol, pero es recomendado como alternativa en pacientes que no toleran el itraconazol (CII) (107).
- En meningitis la droga de elección es la anfotericina por 12 a 16 semanas seguidas por terapia de mantenimiento (AII).

### **Prevención de la exposición:**

Pacientes con CD4 < 200 deben evitar llevar a cabo actividades asociadas con riesgo mayor de exposición (levantar polvo, limpiar corrales de aves, remodelar o demoler edificios antiguos, explorar cavernas habitadas por murciélagos o aves) (CIII).

### **Inicio de profilaxis primaria:**

- No se recomienda
- Opcional en pacientes con <150 CD4 con alto riesgo de exposición o que habiten en lugares con tasas elevadas de incidencia (10 o más casos/100 habitantes **por año**) (CI).

Droga / Dosis: Itraconazol V.O. 200 mg/día (CI) de por vida.

### **Prevención de recurrencias:**

Indicación:

- Pacientes que hayan completado la terapia inicial deben de recibir terapia crónica de mantenimiento hasta tener CD4 > 200 cel/ul > 6 meses. (60,62). (AI)

Droga / dosis: Itraconazol V.O. 400 mg/día (AI).(108)

**Consideraciones especiales:*****Embarazo:***

***No debe administrarse Itraconazol***

De ser necesario se indicará Anfotericina B

**ISOSPORIDIASIS****Tratamiento:****Régimen preferido:**

Trimetropin/sulfametoxazol forte dos comprimidos 160/800 VO BID  
por 10 días.

**Régimen alternativo:**

- Pirimetamina 50 a 75 mg/día VO + ácido folínico 5 a 10 mg/día por 10 días
- Ciprofloxacina 500 mg bid/VO por 10 días

**Consideraciones generales:**

La duración de la terapia no está bien establecida.

**Prevención de la enfermedad:**

- No existe profilaxis primaria contra esta enfermedad. El uso de TMP/SMX podría conferir protección (BIII).
- Es necesario explicar los mecanismos de transmisión por consumo de agua o alimentos contaminados y las medidas higiénicas adecuadas (CIII).

**Prevención de recurrencias:**

Se justifica el tratamiento de por vida con TMP/SMX Forte 1 tab/día.

o 3 veces por semana (BII).

## **CANDIDIASIS**

### **Tratamiento:**

#### **Régimen preferido:**

##### **Orofaringea:**

Opción 1: Nistatina 500.000 unidades 4-6 buchadas 4 a 5 por día.(BII)

Opción 2: Clotrimazol 10 mg (triturado) oral, 5 veces por día, por 7 a 14 días, tópico (no tragar)

Opción 3: Fluconazol 200 mg/día el primer día y 100 mg del día 2, por 7 a 14 días, cuando el conteo de CD4 es < a 50

##### **Esofagitis:**

Fluconazol 200 mg/día/VO por 14 a 21 días. (2)

##### **Vulvo vaginitis:**

- Azoles tópicos ( clotrimazol, butaconazole, miconazol, tioconazol) por 3 a 7 días
- Nistatina tópica 100,000 unidades por día por 14 días
- Fluconazol 150 mg dosis única

##### **Consideraciones generales:**

- La reconstitución inmune es altamente efectiva.
- El problema con el uso de fluconazol es la resistencia.

##### **Prevención de la exposición:**

No hay medidas

**Prevención de la enfermedad:**

No se recomienda

**Prevención de recurrencias:**

- En casos de recurrencias frecuentes o graves, se puede considerar la administración de fluconazol crónico o intermitente (CI).(110,111)
- Pacientes con candidiasis esofágica, sobre todo recurrente se podría indicar fluconazol 100 a 200 mg cada día (BI).

**Consideraciones especiales:**

**Embarazo:** No debe indicarse azoles de absorción sistémica durante el embarazo (DIII).

## **COCCIDIOIDOMICOSIS**

**Tratamiento:****Régimen preferido:**

- Proceso pulmonar difuso o diseminado ( no meníngeo) :  
Anfotericina B 0,5 a 1 mg/kg/día IV. (AII) (112,113)

Duración: hasta la mejoría de los síntomas, en general 500 a 1000 mg como dosis total

- Enfermedad leve:  
Fluconazol 400 a 800 mg/día. VO o itraconazol 200- 400 mg/día. (BIII)
- Meningitis: Fluconazol 400 a 800 mg/día. VO. o Itraconazol 200 a 400 mg/día. VO c/8 – 12 horas (AII) (114)

#### **Consideraciones generales:**

- Anfotericina B intratecal podría ser agregada en compromiso meningeo en caso de fracaso de fluconazol. (CIII) (2)
- Ciertos especialistas asocian el uso de azoles mas anfotericina (BIII) (1)
- Lesiones focales requieren desbridamiento o drenaje.

#### **Prevención de la exposición:**

- No es imposible evitar por completo la exposición sobre todo en áreas endémicas.
- Evitar actividades que tengan mayor riesgo de infección, exposición a tierra removida, excavaciones, tormentas de polvo, etc. (CIII)

#### **Prevención de la enfermedad:**

- No se recomienda pruebas de coccidioidina (esferulina) en áreas endémicas para diagnóstico (DII).
- Las pruebas serológicas no parecen tener mayor utilidad y no deberían efectuarse (DIII).
- No se recomienda profilaxis primaria.

#### **Prevención de recurrencias:**

- Pacientes con infección documentada deben recibir terapia supresora de por vida. (All). Droga / dosis:

1. Fluconazol V.O 400 mg / día ó (All)
2. Itraconazol VO 200 - 400 mg dos veces al día

### **Suspensión de la profilaxis secundaria:**

Aunque los pacientes que reciben profilaxis crónica de mantenimiento tienen bajo riesgo de recaídas cuando su recuento de CD4 es > \*100 cel/ul en respuesta a la TARV, el numero de pacientes que han sido evaluados es insuficiente como para recomendar la suspensión de la profilaxis. (22)

### **Consideraciones especiales:**

#### **Embarazo:**

- Están contraindicados los azoles en dosis altas y prolongadas durante el embarazo
- Anfotericina B es una alternativa en caso que requiera.

## **Paracoccidioidomicosis**

### **Tratamiento:**

En casos severos: Anfotericina B 0.5 – 1 mg/día IV

Si paciente tolera la vía oral administrar Itraconazol 400 mg/día

Alternativos: Ketocanazol o fluconazol 400 mg/día VO

### **Prevención de la exposición:**

No existen medidas que puedan recomendarse para evitar la infección en zonas endémicas.

**Prevención de la enfermedad:**

- No existen recomendaciones.
- La profilaxis con TMP/SMX podría reducir la frecuencia de reactivación de la paracoccidiosis

**Prevención de recurrencias:**

- Enfermedad documentada.
- Droga / dosis: Itraconazol 100 mg /día.
- Drogas alternativas:
- Ketoconazol 200 mg /día o
- TMP / SMX un comprimido simple cada 12 horas (BII).

**Consideraciones especiales:**

**Embarazo:**

Es poco frecuente, la anfotericina B es la droga de elección.

## **Microsporidiosis**

**Tratamiento:**

**Régimen preferido:**

- La TARV con restauración inmune e incremento de CD4 > 100 cel/ul se asocia con resolución de los síntomas. (115,116,117)

- Enfermedad intestinal : Albendazol 400 mg BID. VO hasta que CD4 sean > 200 cel/ul. (118,119,129,121)
- Enfermedad diseminada: Itraconazol 400 mg VO QD, más albendazol 400 mg bid hasta que CD4 sean > 200 cel/ul (CIII)

#### **Prevención de la exposición:**

- Lavado minucioso de las manos y otras medidas de higiene personal.
- Existe la posibilidad de transmisión zoonótica o de contaminación ambiental

#### **Prevención de la enfermedad y recurrencia:**

- No se conocen fármacos eficaces
- La suspensión de la profilaxis después de la recuperación inmune con TARV se desconoce, aunque es razonable sobre la base de mantener un incremento sostenido de CD4 > 200 cel/ul por > 6 meses. (CIII)

## **Citomegalovirus (CMV)**

### **TRATAMIENTO**

- Régimen preferido
- ÷
- **Lesiones que ponen en peligro la visión:**
  - ***\*Ganciclovir intraocular implante cada 6 a 8 meses màs \*valganciclovir 900 mg bid por 14 a 21 días, luego 900 mg /día. (AI) : (1, 122 -127)***

- Lesiones periféricas:

\* Valganciclovir 900 mg bid por 14 a 21 días, luego 900 mg /día.

Regímenes alternativos para lesiones periféricas:

Ganciclovir implante más valganciclovir 900 mg VO QD.

Ganciclovir 5 mg/kg/IV c/12 horas por 14 a 21 días, luego valganciclovir 900 mg/VO/día.

Ganciclovir 5 mg/kg/IV c/12 horas por 14 a 21 días, luego ganciclovir 5 mg /kg/día/IV.

- *Consideraciones generales:*

- La elección de la terapia podría individualizarse basado en la localización y severidad de la lesión, el grado de inmunosupresión y otros factores como adherencia. (AII)
- Lesiones pequeñas periféricas no son tratadas a veces si la TARV va a implementarse
- La recomendación de administrar tratamiento hasta que la recuperación inmune ocurra y el recuento de CD4 sea > 100 cel/ul por 3 a 6 meses es preferible (AIII)
- El valganciclovir es una prodroga del ganciclovir y provee niveles séricos comparable con ganciclovir en dosis estándares.

## **Enfermedad extraocular**

### **Gastrointestinal, neurológica y pulmonar**

#### **Régimen preferido (BII):**

- Valganciclovir 900 mg/bid/VO con comidas por 3 a 4 semanas.
- Ganciclovir 5 mg/kg/IV/ bid por 3 a 4 semanas.

#### **Consideraciones generales:**



- Tratamiento antiretroviral está inmediatamente indicado.

#### **Prevención de la recurrencia:**

- Antecedentes de enfermedad previa documentada, deberá recibir terapia supresora de por vida (AI). (131- 135) a menos que la reconstitución inmune ocurra como parte de la TARV.

Drogas / dosis:

Ganciclovir IV 5 a 6 mg/Kg./día de 5 a 7 días a la semana.

Ganciclovir V.O. 1 gramo tres veces al día (AI).

- Retinitis :  
Ganciclovir implante de liberación lenta cada 6 a 9 meses + ganciclovir V.O. 1 a 1,5 g tres veces al día (AI).  
Valganciclovir ha sido aprobado para infecciones agudas terapia de mantenimiento pero los datos publicados son limitados ( 1)

#### **Suspensión de profilaxis secundaria:**

- En pacientes con recuentos de CD4 > 100 cel/mm<sup>3</sup> por más de 6 meses (BII) (136 – 141).
- Pacientes deberían de mantener monitoreo con el oftalmólogo para detección temprana de recaída de CMV o vitritis /uveítis por reconstitución inmune (AIII)

#### **Consideraciones especiales:**

*Embarazo:*

- No se recomienda la administración de ganciclovir durante el embarazo (DIII).
- En casos de enfermedad recurrente por CMV durante el embarazo, se recomienda la profilaxis (AIII). VER ARRIBA

## **Enfermedad por virus del herpes simple (VHS)**

**Tratamiento:**

**Régimen preferido:**

Lesiones orolabiales:

- Aciclovir 400 mg.tid/VO. Por 7 días (AI)
- \*Famciclovir 500 mg tid/VO. POR 7 DIAS (CIII)
- \*Valaciclovir 2g bid/VO por un día C(III)
- \*Valaciclovir 1 g VO bid por 7 a 10 día (CIII)

### **Consideraciones generales**

- Lesiones muco cutáneas moderadas a severas se sugiere iniciar con aciclovir endovenoso (All) (142,143,144)
- Terapia debe mantenerse hasta resolución de lesiones.
- Las lesiones genitales podrían ser tratadas con aciclovir, famciclovir o valaciclovir por 7 a 14 días (All)
- Encefalitis ; aciclovir 10 mg/kg/c/8 horas/IV por 14 a 21 días. (All)
- Trifluridine es la droga de elección en keratitis, una gota cada 2 horas , no exceder de 9 gotas al día por 21 días. (All) (144)

### **Prevención de la exposición:**

- Recomendar el uso de condón de látex (All).
- Abstenerse de mantener contacto sexual cuando presente lesiones herpéticas orolabiales o genitales visibles (All).

### **Prevención de la enfermedad:**

No se recomienda ningún régimen de profilaxis (DIII).

### **Prevención de las recurrencias:**

Indicado cuando existen más de 6 episodios/año. Drogas y dosis:

1. Aciclovir 200 mg tres veces al día VO o 400 mg cada 12 horas (AI). (145, 146,147)
2. Famciclovir VO 500 mg dos veces al día (AI).
3. Valaciclovir 500 a 1000mg/día (CIII)

4. Fanciclovir 250 mg c/c12 h.

**Condiciones especiales:**

**Embarazo:**

- Pacientes con recurrencias graves y/o frecuentes de enfermedad genital podrían recibir profilaxis con aciclovir (BIII).
- No se han notificado resultados adversos debido al aciclovir .

## **Infección por virus de herpes humano 8 (VHH-8)**

**Tratamiento:**

**Régimen preferido:**

- La TARV reduce la frecuencia de sarcoma de Kaposi entre la personas con VIH y podría ser considerado (BII)

**Consideraciones generales:**

- Aunque el ganciclovir, foscarnet y cidofovir tienen actividad invitro contra el VHH 8, hay **estudios limitados** que indican que estos agentes se asocian con una reducción en la progresión de la enfermedad o regresión de lesiones.
- Personas coinfectadas de VIH y VHH-8 tienen mayor riesgo de experimentar sarcoma de Kaposi, en especial quienes seroconvierten a VHH-8 después de haber sido infectado por el VIH. (148, 149)
- Las tres mayores vías de transmisión son oral, semen, sangre (150,151,152)

**Prevención de la exposición:**

- Aunque la eficacia del condón no esta establecida en prevenir el VHH-8, se recomienda utilización de condón de látex
- Se recomienda a los usuarios de drogas endovenosas a no compartir jeringuillas.

#### **Prevención de la enfermedad:**

- No se recomienda el uso de pruebas serológicas para detectar infección por VHH-8.
- No se recomienda el uso de ganciclovir, foscarnet o cidofovir con fines preventivos en pacientes coinfectados con VIH y VHH-8.

#### **Prevención de recurrencias:**

La supresión eficaz de la replicación viral con TARV podría prevenir el avance del sarcoma de Kaposi o la aparición de nuevas lesiones (BIII)

## **Infección por el virus de Papiloma Virus. (VPH)**

#### **Tratamiento:**

##### **Régimen preferido:**

- Podofilina solución o gel al 0,5%, via topica cada 12 h por tres días, puede ser repetido por 4 semanas (BIII).
- El \*Imiquimod , crema al 5% , se aplica tres noches no consecutivas/semana por 16 semanas ( BIII)

Para lesiones complejas o multicentricas o aquellas lesiones de difícil acceso algunas recomendación son las siguientes(CIII):

- Crioterapia con nitrógeno liquido, puede ser repetida cada 1 a 2 semanas por 3 a 4 veces (BIII)

- Acido tricloroacetico o bicloroacetico, puede ser repetido semanalmente cada 3 a 6 semanas.
- Tratamiento quirúrgico (BIII)

### **Consideraciones generales:**

- Ningún tratamiento es uniformemente efectivo, por lo que no se puede recomendar un tratamiento único para todos los pacientes, la frecuencia de recaídas es alta por lo que se recomienda que mas de una opción puede ser requerida para lesiones refractarias o recurrentes. (153)
- La eficacia de la podofilina es de alrededor del 40 al 60% (154,155)
- La eficacia del imiquimod es el 30 al 70% (156,157,158)
- La eficacia del nitrógeno liquido es del 60 al 80%
- La eficacia del acido tricloroacetico es del 60 al 80 %
- Aplicaciones tópicas de \*cidofovir han demostrado eficacia pero no hay todavía en forma comercial. (CIII) (159, 160)

### **Prevención de la exposición:**

- Recomienda el uso de condón de látex para evitar el riesgo de exposición a enfermedades de transmisión sexual a pesar de que no se ha demostrado beneficio específico para VPH (AII).
- Recomienda exámenes de Papanicolau cada seis meses el primer año. Si esos resultados son normales, el examen deberá repetirse anualmente (AII).
- Si el examen de Papanicolau indica células escamosas atípicas de significancia indeterminada (CEASI), se recomienda Papanicolau cada cuatro a seis meses por dos años. Si se presenta un segundo informe con CEASI habría que realizar colposcopia (BIII).

- Pacientes con diagnóstico etiológico de lesiones intraepiteliales escamosas de alto riesgo o carcinoma de células escamosas, deberán someterse a colposcopia y biopsia dirigida.

#### **Prevención de la recurrencia:**

Las recurrencias son más frecuentes en pacientes VIH +, por lo que deben ser controlados por medio de exámenes frecuentes de detección citología y en los casos indicados, por medio de examen colposcópico (AI).

## **Enfermedad de Chagas**

#### **Tratamiento:**

##### **Régimen preferido:**

- \*Benznidazol 5 a 8 mg/kg/día por 30 a 60 90 días dividido en dos dosis (AIII)
- \*Nifurtimox 10 mg/kg/día por 90 a 110 días dividido en 3 a 4 dosis (BIII)

#### **Consideraciones generales.**

- El impacto de la TARV y la reconstitución inmune todavía falta por ser establecido, pero es probable que, el mantener una función inmune normal disminuya la reactivación del T. cruzi.
- Hay información limitada entre las interacciones entre las drogas para el tratamiento del chagas y las TARV. (CIII)

#### **Prevención de la exposición:**

- Se debe evitar el contacto con heces del Triatomionios (Chinchorro) (CIII).

- Tratamiento de la vivienda para evitar los insectos (zonas endémicas).
- Rastreo de sangre y hemoderivados para detección de anticuerpos anti *Trypanosoma cruzi* (AI).

#### **Prevención de la enfermedad:**

- En países endémicos realizar pruebas serológicas específicas (BIII).
- Pacientes con menos de 200 CD4 realizar vigilancia estrecha ante probable reactivación a través del examen directo del LCR y sangre (BIII) (si la epidemiología y la clínica lo ameritan).
- En pacientes con TARV no se justifica profilaxis.
- No hay recomendaciones para profilaxis primaria

#### **Prevención de recurrencia:**

Indicación: Enfermedad documentada

Droga y Dosis: Benznidazol: 5 mg/Kg/día, tres veces /semana (BIII).

Droga alternativa: Nifurtimox: 5- 10 mg/Kg/día, 3 veces/semana (BIII).

#### **Consideraciones especiales:**

##### **Embarazo:**

- *Se recomienda tratamiento pese al riesgo de toxicidad (CIII).*

## **Leishmaniasis**

#### **Tratamiento:**

##### **Régimen preferido:**

- Antimoniales pentavalentes, 20 mg/kg/día IM o IV (AII) (161, 162)
- La duración del tratamiento: 3 a 4 semanas (CIII)( 163, 164, 165)

- Anfotericina B 0.5-1 mg/Kg/día (máximo 50 mg/día) (AII) (166, 167, 168)

#### **Consideraciones generales:**

- La anfotericina B se considera tan efectiva como los compuestos antimoniales (AII).
- La dosis óptima de la Anfotericina B no ha sido determinada, se sugiere de 0,5 a 1 mg/kg/día con un total de dosis de 1,5 a 2 g (BII) (166, 167).
- Existen reportes que pacientes que reciben TARV tienen mejor evolución (170)

#### **Prevención de la exposición:**

Educación respecto a la vía de transmisión. Recomendar el uso de repelentes, mosquiteros u otros medios para reducir el riesgo de picadura por flebotomos (CIII).

#### **Prevención de la enfermedad:**

No hay experiencias que permitan recomendar medidas.

#### **Prevención de recurrencias:**

Indicación:

Enfermedad documentada:

1. Pentamidina: 4 mg/Kg IV una vez al mes (AII).
2. Anfotericina B: 0.8 mg/Kg/día semanales en 3 dosis (AII).
3. Glucantine 20mg/Kg IM una vez al mes

Drogas alternativa:

Itraconazol: 200 mg/vía oral 2 veces por día (BIII). (171,172,173)

# TUBERCULOSIS

## PROFILAXIS

### ***Prevención de Exposición:***

Evitar trabajo como voluntarios, o empleados en el área de la salud o sitios de hacinamiento como prisiones.

### ***Prevención de la Enfermedad***

Realizar un PPD y si esta es mayor de 5 mm. se debe descartar tb activa ( considerar biopsia de medula osea con BAAR) y si no la hay administrar isoniazida 300 mg VO QD + Piridoxina 12,5 a 25 mg VO QD, durante 9 meses.

En los contactos estrechos a pacientes con tb activo se administra el mismo tratamiento.

Siendo Ecuador un país de alta prevalencia en pacientes con CD4 < de 200 con anergia se aplica la misma recomendación.

## *RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS PARA PACIENTES HIV+ CON TUBERCULOSIS*

SITUACION	RECOMENDACIÓN
Paciente virgen de tratamiento para Tuberculosis y para VIH	Tratar TBC por seis meses con <b>esquema 1</b> recomendado por Ministerio de Salud. Luego de estabilidad clínica el conteo de linfocitos T CD4+ y carga viral evalúa la necesidad de TARV. En el caso de estar indicada TARV, iniciar con el siguiente esquema <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>2 ITRN + EFZ</b></li></ul>
Pacientes en tratamiento antiretroviral que no han recibido tratamiento para	Tratar TBC por seis meses con <b>esquema 1</b> recomendado por el Ministerio de Salud En caso necesario, adecuar TARV, substituyendo drogas

tuberculosis.	<p>incompatibles con el uso de rifampicina utilizando el siguiente esquema.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2 ITRN + EFZ</b></li> </ul>
Meningoencefalitis tuberculosa	<p>Tratar TBC por nueve meses, con <b>esquema I</b> recomendado por Ministerio de Salud. Iniciar o sustituir a TARV por esquemas compatibles con uso concomitante de rifampicina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2 ITRN + EFZ</b></li> </ul>

### CONSIDERACIONES ESPECIALES

- La Tuberculosis normalmente eleva la carga viral y disminuye los CD4 por lo que cualquier esquema antiretroviral puede esperar de 6 a 8 semanas para ser iniciado., en todos los pacientes que tengan CD4 entre 200 y 350 .
- Los pacientes sintomáticos de SIDA ( no por su Tuberculosis ) o que tengan menos de 200 CD4 deberán iniciar antiretrovirales CUANDO SE ENCUENTREN CLÍNICAMENTE ESTABLES
- Ante el incremento de riesgo de hepatotoxicidad monitorizar estrechamente.
- Si hay necesidad DE SUSPENDER EFV Y UTILIZAR ARV SIN RIFAMPICINA DEBE ADMINISTRARSE un esquema de INH+PZA+EMB POR 18 MESES. UN ESQUEMA DE INH + PZA + SM POR 12 MESES
- En el caso de toxicidad hepática severa el paciente debe ser hospitalizado y el manejo realizado en forma conjunta con los expertos de Tb y SIDA.
- Como esquema alternativo por intolerancia al Efavirenz podrá usarse SAQ/RTV especialmente en el embarazo.

7. El tratamiento de Tb y SIDA deberá realizarse por un equipo formado por un experto en SIDA y Tuberculosis.

**DOSIS DE LAS DROGAS ANTITUBERCULOS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES ADULTOS Y EN ADOLESCENTES CON HIV/SIDA**

MEDICAMENTO	DOSIS RECOMENDADA A (mg/kg/dia)	DOSIS MÁXIMA POR PESO DEL PACIENTE (mg/dia)	
		< 45 kg	> 45 kg
RIFAMPICINA <sup>(1)</sup>	10	450	600
ISONIAZIDA <sup>(1)</sup>	10	300	400
PIRAZINAMIDA <sup>(2)</sup>	25 – 35	1.500	2.000
<b>ESTREPTOMICINA</b>	20	1.000	1.000
ETAMBUTOL	25	800	1.200
ETIONAMIDA	12	500	750

**(1) Los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa deberán utilizar dosis más elevadas de rifampicina (20mg/kg, con dosis máxima de 600mg/dia) e isoniazida (10mg/kg, SIN dosis máxima). HASTA CONSEGUIR UNA RESPUESTA FAVORABLE CUANDO SE BAJA A 5 MG/KG.**

**ABREVIATURAS UTILIZADAS PARA MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS: RMP (R) = rifampicina; INH (H) = isoniazida; PZA (Z) = pirazinamida; EMB (E) = etambutol; SM (S) = estreptomicina;**

## BIBLIOGRAFIA

1. NIH. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. April 7, 2005.
2. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. October 29, 2004.
3. The EACS Euro guidelines Group. European guidelines for the clinical management And treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS*; 17(2): S3 – S26
4. British HIV Association (BHIVA). BHIVA guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. An update April 2005. <http://www.bhiva.org>
5. British HIV Association (BHIVA). BHIVA guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. July 2003. <http://www.bhiva.org>
6. IDSA Guidelines. 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 – 29
7. New York State Department of Health. Primary care approach to HIV-infected patient. 2004. <http://www.guideline.gov>
8. Pregnancy and HIV infection: a European Consensus on management. *AIDS* 2002; 16 (2): S1 – S18
9. The PENTA Steering Committee. PENTA Guidelines for the use of antiretroviral therapy 2004- *HIV Medicine* 2004; 5 (S2): 61 – 86
10. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ. Gender difference in HIV RNA levels: a meta – analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:
11. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta – analysis of evidence for increasing number of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ* 2002; 324: 757
12. Torre D, Tambini R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: a meta – analysis study. *HIV Clin Trials* 2002; 3: 1 – 8
13. Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4+ cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 313 – 9

14. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral – naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001; 15: 1369 – 77
15. BARTLETT, J : *Medical Management of HIV Infection 2004-2005*. Disponível em: <www.hopkins-aids.edu>. (Johns Hopkins University AIDS Service Home Page).
16. Constance A. Benson, Treating Opportunistic Infections among HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:S131-S235.
16. Bartlett Jhon and Gallant Joel. *Medical Management of HIV infection* 2004.
17. S. Gagnon and Others Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *New England J Med* 1990; 323: 1451.
18. S. A. Bozzette and Others. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *New England J Med* 1990; 323: 1500.
19. Black JR, Feinberg J, Murphy RL, et al. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 18:905–13.
20. Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial. *Clin Infect Dis* 1998; 27:524–30.
21. Smego RA Jr., Nagar S, Maloba B, Propara M. A meta-analysis of salvage therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:1529–33.
22. Walter Hughes et al .Comparison of Atovaquone (566C80) with Trimethoprim-Sulfamethoxazole to Treat *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Patients with AIDS *New England J Med* 1993; 328: 1521.
23. Navin TR, Beard CB, Huang L, et al. Effect of mutations in *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene on outcome of *P carinii* pneumonia in patients with HIV-1: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:545
24. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with

25. AIDS: a double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. *Ann Intern Med* 1996; 124:792–802.
26. Navin TR, Beard CB, Huang L, et al. Effect of mutations in *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene on outcome of *P carinii* pneumonia in patients with HIV-1: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:545–9.
27. Nielsen TL, Eeftinck Schattenkerk JK, Jensen BN, et al. Adjunctive corticosteroid therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: a randomized European multicenter open label study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:726–3
28. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:1451–7.
29. National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* Pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:1500–4.
30. Montaner JS, Lawson LM, Levitt N, Belzberg A, Schechter MT, Ruedy J. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 113:14–20.
31. Gallant JE, Chaisson RE, Moore RD. The effect of adjunctive corticosteroids for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia on mortality and subsequent complications. *Chest* 1998; 114:1258–63.
32. Medina I, Mills J, Leoung, et al. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med* 1990; 323:776–82.
33. Black JR, Feinberg J, Murphy RL, et al. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to-moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 18:905–13.
34. Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial. *Clin Infect Dis* 1998; 27:524–30.
35. Smego RA Jr., Nagar S, Maloba B, Propara M. A meta-analysis of salvage therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:1529–33

36. Kaplan J, Masur H, Holmes K. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-8):1–52.
37. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001; 344:168–74.
38. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immuno-deficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2003; 36:645–51.
39. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999.
40. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121:905–11.
41. Benson CA. Treatment of disseminated disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 18(Suppl 3):S237–42.
42. Jacobson MA, Yajko D, Northfelt D, et al. Randomized, placebo-controlled trial of rifampin, ethambutol, and ciprofloxacin for AIDS patients with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. *J Infect Dis* 1993; 168:112–9.
43. Kemper CA, Meng RC, Nussbaum J, et al. Treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS with a four drug oral regimen. Rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1992; 116:466–72.
44. Shafran SD, Singer J, Zarowney DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *N Engl J Med* 1996; 335:377–83.
45. May T, Brel F, Beuscart C, et al. Comparison of combination therapy regimens for treatment of human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated bacteremia due to *Mycobacterium avium*. *Clin Infect Dis* 1997; 25:621–9.
46. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1080–5.
47. Dube MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al. A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium*

- avium complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. *J Infect Dis* 1997; 176:1225–32
48. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. *Clin Infect Dis* 1999; 29:125–33
  49. Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, et al. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection. *AIDS* 1997; 11:311–7
  50. Masur H. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1993; 329:898–904.
  51. Graves M, Salvato P, Thompson C. MAIC and the effect of prednisone on disease progression in AIDS patients [abstract]. In: Program and abstracts of the 11th International Conference on AIDS (Vancouver). Stockholm: International AIDS Society, 1996
  52. Wormser GP, Horowitz H, Dworkin B. Low-dose dexamethasone as adjuvant therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infections in AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2215–7.
  53. Abbot Laboratories. Clarithromycin (biaxin) [package insert]. Abbott Park, IL: Abbott Laboratories, 1995.
  54. Shafran SD, Deschenes J, Miller M, Phillips P, Toma E. Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin, and ethambutol. *N Engl J Med* 1994; 330:438–9.
  55. Hafner R, Bethel J, Power M, et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:631–9
  56. Adair CD, Gunter M, Stovall TG, McElroy G, Veille JC, Ernest JM. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998;91:165–8.
  57. Medical Economics Company, Inc. Physicians' desk reference. 55th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc., 2001
  58. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22:268–75.

59. Dannemann BR, McCutchan JA, Israelski DM, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med* 1992; 116:33–43
60. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med* 1988; 84:94–100
61. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1993; 329:995–1000.
62. Leport C, Meulemans A, Robine D, Dameron G, Vilde JL. Levels of pyrimethamine in serum and penetration into brain tissue in humans [Letter]. *AIDS* 1992; 6:1040–1
63. Van Delden C, Hirschel B. Folinic acid supplements to pyrimethamine-sulfadiazine for *Toxoplasma* encephalitis are associated with better outcome [Letter]. *J Infect Dis* 1996; 173:1294–5.
64. Frenkel JK, Hitchings GH. Relative reversal by vitamins (p-aminobenzoic, folic, and folinic acids) of the effects of sulfadiazine and pyrimethamine on *Toxoplasma*, mouse and man. *Antibiotic Chemother*
65. Saba J, Morlat P, Raffi F, et al. Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:853–6.
66. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS* 2001; 15:583–9
67. Fernandez-Martin J, Leport C, Morlat P, Meyohas MC, Chauvin JP, Vilde JL. Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute *Toxoplasma* encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2049–52.
68. Lacassin F, Schaffo D, Perronne C, Longuet P, Leport C, Vilde JL. Clarithromycin-minocycline combination as salvage therapy for toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus [Letter]. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:276–7.
69. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1346–9.

70. US Department of Agriculture. FoodSafety.gov: gateway to government food safety information. Washington, DC: US Department of Agriculture, 2002. Available at <http://www.foodsafety.gov/>.
71. Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1992;117:106--11.
72. Dworkin M, Hanson D, Jones J, Kaplan J, Jones JL, Ward JW. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis* 2000;182:611--5.
73. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis* 2000;181:1635--42.
74. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoff J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *AIDS* 1999;13:1647--51.
75. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;355:2217--8.
76. Miro JM, Podzamczar D, Pena JM, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-1 infected patients after immunological recovery with HAART: final results of the GESIDA 04/98 Study [Abstract L16]. Presented at the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, 2000.
77. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22:268--75.
78. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med* 1992;116:33--43.
79. Caiaffa WT, Graham NM, Vlahov D. Bacterial pneumonia in adult populations with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Epidemiol* 1993; 138:909--22
80. Hagberg L, Palmertz B, Lindberg J. Doxycycline and pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis. *Scand J Infect Dis* 1993; 25:157--60

81. Wallace JM, Rao AV, Glassroth J, et al. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 (6Pt 1):1523–9.
82. Redd SC, Rutherford GW 3rd, Sande MA, et al. The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. *J Infect Dis* 1990; 162:1012–7
83. . Gilks CF. Pneumococcal disease and HIV infection. *Ann Intern Med* 1993; 118:393
84. Boschini A, Smacchia C, Di Fine M, et al. Community-acquired pneumonia in a cohort of former injection drug users with and without human immunodeficiency virus infection: incidence, etiologies, and clinical aspects. *Clin Infect Dis* 1996; 23:107–13
85. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(4 Pt 1):1309–15.
86. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333:845–51
87. Schuchat A, Broome CV, Hightower A, Costa SJ, Parkin W. Use of surveillance for invasive pneumococcal disease to estimate the size of the immunosuppressed HIV-infected population. *JAMA* 1991;
88. McEllistrem MC, Mendelsohn AB, Pass MA, et al. Recurrent invasive pneumococcal disease in individuals with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2002; 185:1364–8.
89. Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL, et al. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. *Clin Infect Dis* 2001;32:794--800.
90. Guerrero M, Kruger S, Saitoh A, et al. Pneumonia in HIV-infected patients: a case-control survey of factors involved in risk and prevention. *AIDS* 1999;13:1971--5.
91. Gebo KA, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1996;173:857--62.
92. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-8):1--24.
93. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, et al. Evaluation of effectiveness of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000;160:2633--8.

94. Spach DH, Koehler JE. Bartonella-associated infections. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:137–155
95. Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, LeBoit PE, Tappero JW. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1625–31
96. Houpijian P, Raoult D. Molecular phylogeny of the genus *Bartonella*: what is the current knowledge? *FEMS Microbiol Lett* 2001; 200:1–7.
97. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. *Rochalimaea henselae* infection. A new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *JAMA* 1994; 271:531–5.
98. Baron AL, Steinbach LS, LeBoit PE, Mills CM, Gee JH, Berger TG. Osteolytic lesions and bacillary angiomatosis in HIV infection: radiologic differentiation from AIDS-related Kaposi sarcoma. *Radiology* 1990; 177:77–81
99. Koehler JE, LeBoit PE, Egbert TG, Berger TG. Cutaneous vascular lesions and disseminated cat-scratch disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Ann Intern Med* 1988; 109:449–55
100. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TS, Stoler MH. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:909–20
101. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to *Rochalimaea henselae* antigen in suspected cat-scratch disease. *Lancet* 1992; 339:1443
102. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:124–9
103. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351:256–61
104. Tzipori S, Rand W, Griffiths J, Widmer G, Crabb J. Evaluation of an animal model system for cryptosporidiosis: therapeutic efficacy of paromomycin and hyperimmune bovine colostrum-immunoglobulin. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1:450–63.
105. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1084–92

106. White AC Jr, Chappell CL, Hayat CS, Kimball KT, Flanigan TP, Goodgame RW. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double-blind trial. *J Infect Dis* 1994; 170:419–24
107. . Smith NH, Cron S, Valdez LM, Chappell CL, White AC Jr. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *J Infect Dis* 1998; 178:900–3.
108. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001; 184:103–6
109. Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M, et al. A double-`blind' placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92:663–6.
110. Simon DM, Cello JP, Valenzuela J, et al. Multicenter trial of octreotide in patients with refractory acquired immunodeficiency syndrome-associated diarrhea. *Gastroenterology* 1995; 108:1753–60.
111. Van der Horst CM, Saag NS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337:15–21.
112. Saag MS, Graybill JR, Larsen R et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:710–18
113. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28:291–6.
114. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, et al. Fluconazole combined with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 19:741–747.
115. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:47–54
116. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1994; 18:789–92
117. Bozzette SA, Larsen R, Chiu J, et al. Placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:580–4.
118. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. Controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the

- acquired immunodeficiency syndrome. NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:793--8.
119. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:688--95.
  120. Johnson P, Wheat LJ, Cloud G, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137:105--9.
  121. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1995; 98:336--42
  122. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, et al. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16:100--7.
  123. Wheat J, Hafner R, Wulfsohn M, et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Clinical Trials and Mycoses Study Group Collaborators. *Ann Intern Med* 1993;118:610--6.
  124. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30:662--78.
  125. Powderly WG, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:700--5.
  126. Schuman P, Capps L, Peng G, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Ann Intern Med* 1997;126:689--96.
  127. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30:658--61.
  128. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2000; 133:676--86.
  129. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Fluconazole therapy for coccidioidal meningitis. *Ann Intern Med* 1993; 119:28--35

130. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:213–7
131. Goguel J, Katlama C, Sarfati C, Maslo C, Leport C, Molina J-M. Remission of AIDS-associated intestinal microsporidiosis with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1997; 11:1658–9
132. Conteas CN, Berlin OG, Speck CE, Pandhumas SS, Lariviere MJ, Fu C. Modification of the clinical course of intestinal microsporidiosis in acquired immunodeficiency syndrome patients by immune status and anti-human immunodeficiency virus therapy. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58:555–8
133. Molina JM, Chastang C, Goguel J, et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS: a randomized double-blind controlled trial. *J Infect Dis* 1998; 177:1373–7
134. Gritz, DC, Holsclaw DS, Neger RE, Witcher JP Jr, Margolis TP. Ocular and sinus microsporidial infection cured with systemic albendazole. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:241–3..
135. Diesenhouse MC, Wilson LA, Corrent GF, Visvesvara GS, Grossniklaus HE, Bryan RT. Treatment of microsporidial keratoconjunctivitis with topical fumagillin. *Am J Ophthalmol* 1993; 115:293–8.
136. Dieterich DT, Lew EA, Kotler DP, Poles MA, Orenstein JM. Treatment with albendazole for intestinal disease due to *Enterocytozoon bieneusi* in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1994; 169:178–83
137. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Foscarnet-ganciclovir cytomegalovirus retinitis trial. 4. Visual outcomes. *Ophthalmology* 1994; 101:1250–61.
138. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1997; 337:83–90
139. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1999; 340:1063–70
140. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002; 346:1119–26.
141. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia JA. Risk of vision loss in patients with cytomegalovirus retinitis and the acquired immune deficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:466–76

142. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. The AIDS Clinical Trials Group. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:457–67
143. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med* 1996;334:1491–7.
144. Brosgart CL, Louis TA, Hillman DW, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 1998;12:269–77.
145. Feinberg JE, Hurwitz S, Cooper D, et al. Randomized, double-blind trial of valacyclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group Protocol 204/Glaxo Wellcome 123-014 International CMV Prophylaxis Study Group. *J Infect Dis* 1998;177:48–56.
146. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 1995; 172:527–31
147. Wolf DG, Spector SA. Diagnosis of human cytomegalovirus central nervous system disease in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1992; 166:1412–5
148. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Foscarnet-ganciclovir cytomegalovirus retinitis trial. 4. Visual outcomes. *Ophthalmology* 1994; 101:1250–61.
149. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1997; 337:83–90.
151. MaMMartin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1999; 340:1063–70
152. Jabs DA, Bolton SG, Dunn JP, Palestine AG. Discontinuing anticytomegalovirus therapy in patients with immune reconstitution after combination antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:817–22.

153. Vrabec TR, Baldassano VF, Whitcup SM. Discontinuation of maintenance therapy in patients with quiescent cytomegalovirus retinitis and elevated CD4+ counts. *Ophthalmology* 1998; 105:1259–64
154. Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. *JAMA* 1999; 282:1633–7
155. Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998; 177:1080–3..
156. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177:1182–7
157. Torriani FJ, Freeman WR, Macdonald JC, et al. CMV retinitis recurs after stopping treatment in virological and immunological failure of potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:173–80..
158. Meyers JD, Wade JC, Mitchell CD, et al. Multicenter collaborative trial of intravenous acyclovir for treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infection in the immunocompromised host. *Am J Med* 1982; 73:229–35.
159. Safrin S, Elbeik T, Phan L, Robinson D, Rush J, Elbaggari A, Mills J. Correlation between response to acyclovir and foscarnet therapy and in vitro susceptibility result for isolates of herpes simplex virus from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1246–50.
160. Balfour HH Jr. Antiviral drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:1255–68.
161. Feinberg JE, Hurwitz S, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial of valacyclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1998; 177:48–56
162. Balfour HH Jr, Benson C, Braun J, et al. Management of acyclovir-resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:254–60
163. Schacker T, Zeh J, Hu HL, Hill E, Corey L. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men. *J Infect Dis* 1998; 178:1616–22.
164. Jacobson LP, Jenkins FJ, Springer G, et al. Interaction of human immunodeficiency virus type 1 and human herpesvirus type 8 infections on the incidence of Kaposi's sarcoma. *J Infect Dis* 2000;181:1940--9.

165. Renwick N, Halaby T, Weverling GJ, et al. Seroconversion for human herpesvirus 8 during HIV infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998;12:2481--8.
166. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8. *N Engl J Med* 2000;343:1369--77.
167. Cannon MJ, Dollard SC, Smith DK, et al. for the HIV Epidemiology Research Study Group. Blood-borne and sexual transmission of human herpesvirus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2001;344:637--43.
168. Whitby D, Smith NA, Matthews S et al. Human herpesvirus 8: seroepidemiology among women and detection in the genital tract of seropositive women. *J Infect Dis* 1999;179:234--6.
169. Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, et al. Genital warts and their treatment. *Clin Infect Dis* 1999; 28(Suppl 1):S37--56
170. Bonne W, Elswick RK, Jr, Bailey-Farchione A, et al. Efficacy and safety of 0.5% podofilox solution in the treatment and suppression of anogenital warts. *Am J Med* 1994; 96: 420--5
171. Tying S, Edwards L, Cherry LK, et al. Safety and efficacy of 0.5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134:33--8.
172. Beutner KR, Tying SK, Trofatter KF, et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:789--94
173. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Human Papilloma Virus. Arch Dermatol* 1998; 134:25--30.
174. Gilson RJ, Shupack JL, Friedman-Kien AE, et al. A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. *AIDS* 1999; 13:2397--404.
175. Matteelli A, Beltrame A, Graifemberghi S, et al. Efficacy and tolerability of topical 1% cidofovir cream for the treatment of external anogenital warts in HIV-infected persons. *Sex Transm Dis* 2001; 28:343--6
176. . Snoeck R, Bossens M, Parent D, et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33:597--602

177. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. *AIDS* 1999; 13:1063–9.
178. Laguna F, Videla S, Jimenez-Mejias ME, et al. Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:464–8.
179. Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: a comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:54–73
180. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. *AIDS* 1999; 13:1063–9
181. Laguna F, Videla S, Jimenez-Mejias ME, et al. Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:464–8.
182. Cahn P, Badaro R, Freilij H. Other parasitic infections. In: Crowe S, Hoy J, Mills J, eds. *Management of the HIV-infected patient*. London: Martin Dunitz, 2001
183. Mishra M, Biswas UK, Jhadn, Khan AB. Amphotericin versus pentamidine in antimony-unresponsive kala-azar. *Lancet* 1992; 340:1256–7.
184. Torre-Cisneros J, Villanueva JL, Kindelan JM, Jurado R, Sanchez-Guijo P. Successful treatment of antimony-resistant visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 17:625–7.
185. Russo R, Nigro LC, Minniti S, et al. Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B (AmBisome). *J Infect* 1996;
186. Tortajada C, Perez-Cuevas B, Moreno A, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) modifies the incidence and outcome of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients [Letter]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:364–6.
187. Ribera E, Ocana I, de Otero J, Cortes E, Gasser I, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Med* 1996; 100:496–501
188. López-Vélez R, Videla S, Márquez M, et al. Amphotericin B lipid complex versus no-treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:540–3

189. Perez-Molina JA, Lopez-Velez R, Montilla P, Guerrero A. Pentamidine isethionate as secondary prophylaxis against visceral leishmaniasis in HIV-positive patients [Letter]. *AIDS* 1996; 10:237–8..

**MANEJO DE LA  
EXPOSICION  
ACCIDENTAL AL VIH  
SIDA**

## **PROFILAXIS POST EXPOSICION OCUPACIONAL**

Es decisión del Grupo de Expertos Nacionales que se realice en las instituciones públicas y privadas Profilaxis Post exposición Ocupacional al VIH, de acuerdo a las recomendaciones emanadas de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos basadas en la dos consideraciones la determinación del Código de Exposición y la Tipificación de la Fuente.

## **BIOSEGURIDAD**

- Usar las jeringas y agujas una sola vez.
- Evitar reencapuchar, reparar, o quebrar agujas.
- Usar contenedores de depósito a prueba de punzantes.
- Etiquetar claramente el contenedor—“OBJETO PUNZO-CORTANTE”.
- Nunca llenar, rebosar o volver a usar contenedores con objetos punzantes.
- Depositar objetos punzantes de acuerdo a la norma.

## **MEDIDAS A SEGUIR ANTE LA EXPOSICION ACCIDENTAL OCUPACIONAL AL VIH:**

1. Proveer cuidados inmediatos al sitio de exposición:

- Presión proximal para permitir sangrado.
- Lave la herida y expuesta con jabón y agua.
- En caso de mucosa, lavar con agua o solución salina.

2. Determinar el nivel de riesgo asociado con el tipo de fluido y de exposición:

Tipo de fluidos:

Sangre

Fluidos corporales

Semen/secreción vaginal.

Algún otro proveniente de tejidos.

Tipo de exposición

Piel o membrana mucosa con integridad comprometida.

Piel intacta

Exposición percutánea

3. Evaluar el status en relación con VIH de la persona origen de la exposición:

Paciente seronegativo: no PPE (profilaxis post-exposición)

Paciente seropositivo con o sin tratamiento antirretroviral

Si esta con tratamiento y carga viral indetectable: no PPE.

Sin tratamiento: valorar paciente y su carga viral.

4. Evaluar a persona expuesta.

- Valoración clínica.
- Conserjería sobre:
  - Riesgo de infección
  - Uso de terapia Antirretroviral
  - Medidas de precaución con pareja y
- Prueba de tamizaje: prueba rápida o microelisa de acuerdo a nivel de atención.

5. Determinar la categoría del riesgo.

BAJO RIESGO

Piel intacta.

Exposición a pequeñas cantidades de sangre o fluidos, por corto tiempo.

## MEDIANO RIESGO

Mínima o mayor cantidad de sangre o fluidos con mayor tiempo de exposición en piel no intacta o penetración superficial de aguja sólida.

## ALTO RIESGO

- Exposición a grandes cantidades de sangre o fluidos.
- La sangre entra en contacto con heridas o laceraciones en piel y mucosas.
- Sangre visible en el dispositivo o aguja, origen de la exposición.
- Exposición a sangre de una persona con una carga viral alta.

6. Profilaxis Post-Exposición (PPE): ideal iniciar tratamiento antes de 1 a 2 horas luego de la exposición máximo hasta 36 horas\*

7. Reporte.

- a. INTERNO: Informe de inmediato el supervisor de la exposición y las acciones tomadas.
- b. EXTERNO: Sistema de notificación obligatoria. (Sistema de vigilancia epidemiológica).

8. Seguimiento de la persona expuesta.

Pruebas de tamizaje

Inicial, 3 meses 6 meses y 12 meses.

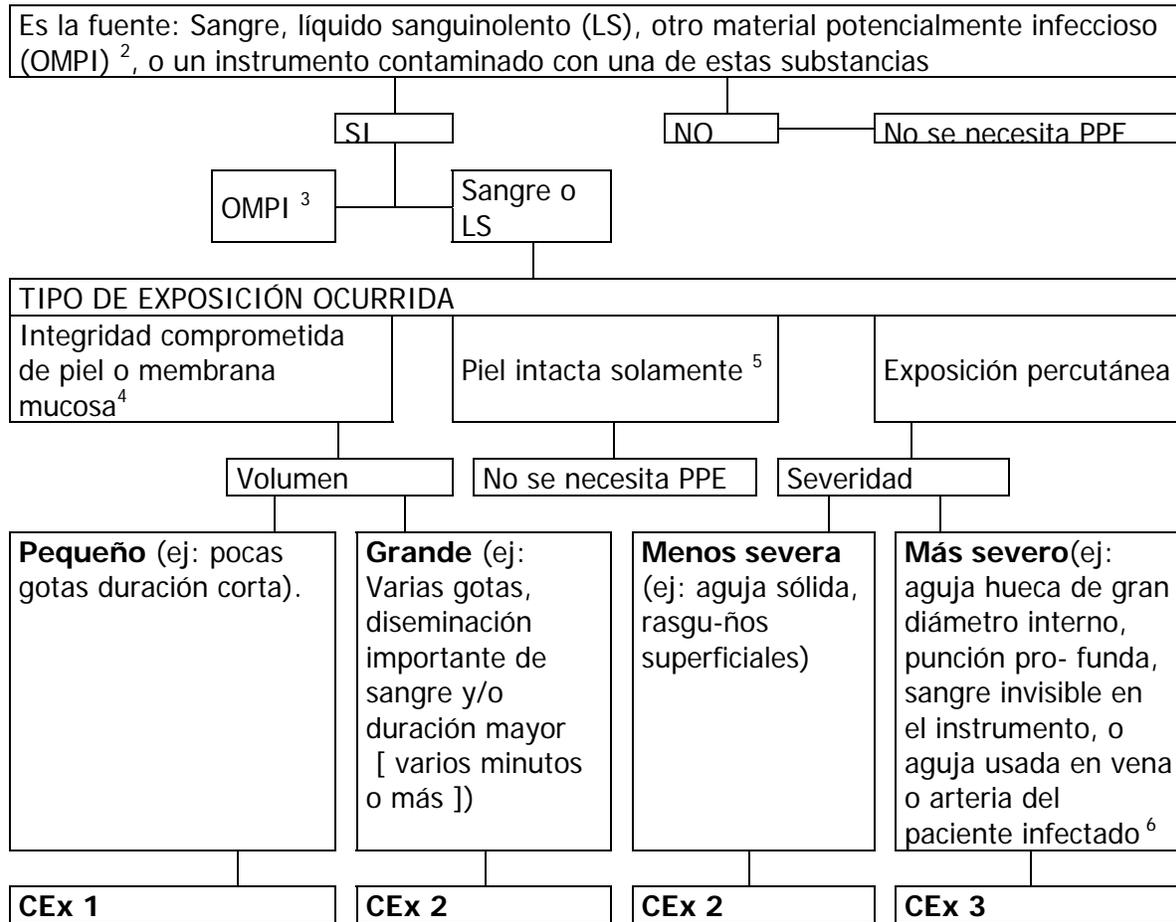
9. Referencia urgente al Hospital Provincial.

10. Conserjería y vigilancia de efectos secundarios en el caso de recibir el TARMA a los 15 días post-exposición.

### Profilaxis después de exposición

<b>Circunstancias profesionales</b>	<b>Profilaxis</b>
Pinchazo con aguja (cualquier fluido corporal con alta concentración viral)	Se recomienda tratamiento
Herida profunda	Se recomienda tratamiento
Pinchazo tras inyección intravenosa	Se recomienda tratamiento
Herida superficial	Se puede ofrecer tratamiento
Contacto con la membrana mucosa (alta carga viral)	Se puede ofrecer tratamiento
Contacto cutáneo con fluidos corporales	No se recomienda tratamiento
Contacto de la piel con sangre	No se recomienda tratamiento
Contacto con orina o saliva	No se recomienda tratamiento

## Paso 1: Determinar el Código de Exposición (CEx)



1.Semen o secreciones vaginales: líquido amniótico, pericárdico, peritoneal, pleural, sinovial, cefalorraquídeo; o tejido.

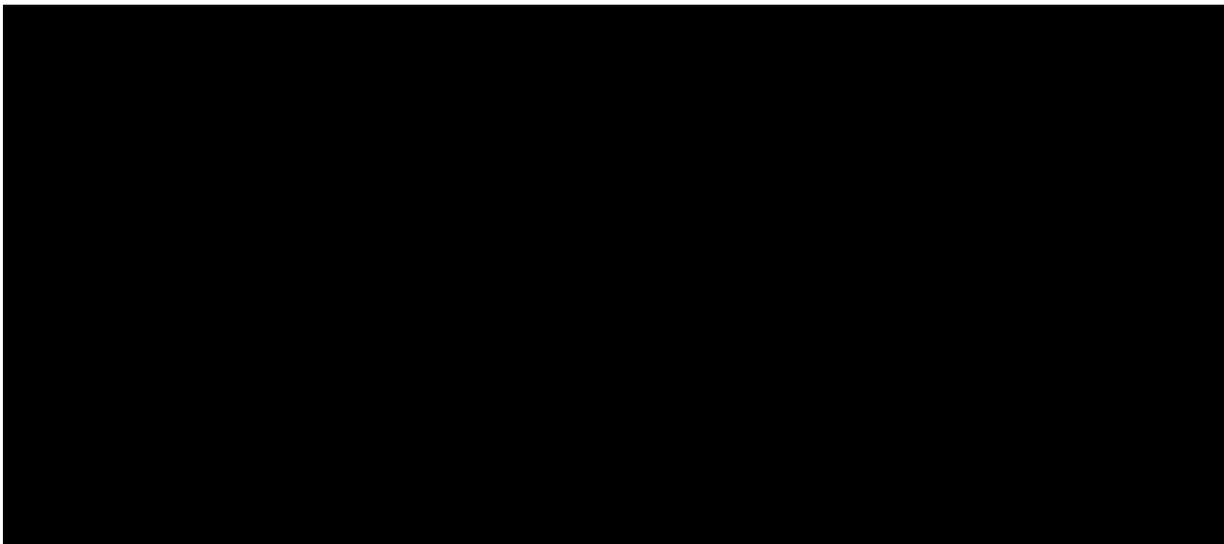
2.Exposiciones a OMPI deben ser evaluadas en una base individual. estas sustancias corporales son consideradas de bajo riesgo para transmisión en instituciones de salud. Cualquier contacto no protegido a VIH concentrado en un laboratorio de investigación o de producción es considerado una exposición ocupacional que requiere evaluación clínica para determinar la necesidad de PPE.

3.Integridad de la piel se considera comprometida si hay evidencia de piel agrietada, dermatitis, abrasión, o herida abierta

4.El contacto con piel intacta no es normalmente considerada riesgo para transmisión de VIH. Sin embargo, si la exposición fuera sangre y la circunstancia sugiere una exposición a volumen mayor (Ej. Un área extensa de piel fue expuesta al contacto prolongado con sangre) el riesgo para transmisión de VIH debería ser considerada.

5.La combinación de estos factores de severidad, ej: aguja hueca de diámetro interno grande, y punción profunda contribuye a un riesgo elevado para la transmisión si la persona fuente es VIH positivo Paso 2: Determinar el estado del VIH (CE VIH)

## **Paso 2: Determinar el estado del VIH (CE VIH)**



6. Una fuente es considerada negativa para infección por VIH si hay documentación de laboratorio de pruebas de antígeno p24, PCR o anticuerpo VIH negativos, de una muestra colectada durante o cerca del momento de la exposición y no hay evidencia clínica de enfermedad reciente sugestiva de síndrome retroviral agudo.

7. Una fuente es considerada infectada con VIH (VIH positiva) si ha sido un resultado de laboratorio positivo para anticuerpos VIH, PCR VIH, antígeno p24 ó SIDA diagnosticado por el médico

8. Algunos ejemplos se han usado como subrogados para estimar el título de VIH en una fuente de exposición con el propósito de considerar regímenes de PPE y no reflejar todas las situaciones clínicas que se pudieran observar. Aunque un alto título VIH (VIH CE 2) en una fuente de exposición se ha asociado con un riesgo aumentado para la transmisión, la posibilidad de transmisión de una fuente con bajo título de VIH también debe ser considerada

### Paso 3: Determinar la recomendación de PPE

Cex	CE VIH	Recomendación PPE
1	1	<p><b>PPE puede no ser requerida.</b> El tipo de exposición no posee un riesgo conocido para transmisión de VIH.</p> <p>Si el riesgo para toxicidad de drogas sobrepasa el beneficio de PPE debería ser decidido por el trabajador de salud expuesto y el médico tratante</p>
1	2	<p><b>Considerar régimen básico</b> el tipo de exposición posee un riesgo nulo para transmitir por VIH. Un título alto de VIH en la fuente puede justificar la consideración de PPE. Si el riesgo para toxicidad de drogas sobrepasa el beneficio de PPE debería ser decidido por el trabajador de salud expuesto y el médico tratante.</p>
2	1	<p><b>Régimen básico recomendado.</b> La mayoría de exposiciones por VIH están en esta categoría; no se ha observado un aumento de riesgo para transmisión de VIH pero el uso de PPE es apropiado</p>
2	2	<p><b>Régimen expandido recomendado</b> el tipo de exposición representa un riesgo de transmisión de VIH aumentado</p>
3	1 ó 2	<p><b>Régimen expandido recomendado.</b> El tipo de exposición representa un riesgo de transmisión de VIH aumentado</p>

## Regímenes

(Tratar por 4 semanas; monitorizar efectos adversos de los medicamentos cada 2 semanas)

**Régimen Básico:** ZDV + 3TC o como alternativa d4T + 3TC

**Régimen Expandido:** Régimen básico + uno de los siguientes: lopinavir/ritonavir; o como alternativa atazanavir (o atazanavir/ritonavir), nelfinavir, saquinavir/ritonavir; efavirenz puede ser considerado (excepto en embarazo o embarazo potencial – **Categoría D en el embarazo**), pero los síntomas del SNC pueden resultar problemáticos. **No utilizar nevirapine:** se han reportado reacciones adversas serias incluyendo necrosis hepática en trabajadores de salud.

**Otros regímenes** pueden ser diseñados. Si es posible, utilizar 2 drogas antirretrovirales que la fuente (si se conoce) no está tomando actualmente o en quien la resistencia es improbable basada en la información de susceptibilidad o historia del tratamiento. Se debe buscar consulta profesional si es que es una fuente que utiliza ARV o en embarazo.

**NOTA:** Algunas autoridades creen que un régimen extendido debería ser utilizado siempre que sea indicada PEP.

Los regímenes expandidos tienen la probabilidad de tener ventajas con mayor número de pacientes-fuente que han utilizado ARV o cuando existe una duda acerca de la exposición en el algoritmo de decisión. Modelos matemáticos sugieren que bajo ciertas circunstancias, el cumplimiento de un régimen básico es mejor que la discontinuación prematura de un régimen expandido. Sin embargo, mientras que los regímenes expandidos de PEP tienen mayor número de reacciones adversas, no existe necesariamente una mayor discontinuación.

## **PROFILAXIS POST-EXPOSICION PARA EXPOSICIONES NO OCUPACIONALES A VIH .**

Considerando que el riesgo de transmisión del VIH, vía contacto sexual o mediante el compartir agujas con los consumidores de drogas podría alcanzar o sobrepasar la exposición ocupacional por agujas, es razonable considerar PEP en personas que han tenido una exposición no-ocupacional a sangre u otros fluidos potencialmente contaminados (ej. Secreciones genitales/réctales o leche materna) de una fuente VIH +.

El riesgo de adquirir VIH por exposición varía con el acto, (compartir agujas y receptor de coito anal  $\geq 0.5\%$ . El riesgo es aproximadamente 10 veces menor con penetración vaginal o penetración anal: 0.05 – 0.07%). Lesiones traumáticas ocultas pueden aumentar el riesgo en el caso de violaciones sexuales.

También hay que tener en cuenta que hay grupos poblacionales que por su ocupación o por su comportamiento tienen el riesgo de múltiples exposiciones no ocupacionales al VIH y que no se verán beneficiadas con PPENO.

### **I. La valoración Clínica del paciente quien sufre la exposición, deberá tener en cuenta lo siguiente:**

1. Determinar el estado serológico del expuesto: Por medio pruebas de tamizaje (pruebas rápidas y microelisa) y en caso de violación suministrar directamente PPENO. Previa denuncia en las instancias legales respectivas.
2. El tiempo y las características de la más reciente exposición y la frecuencia de exposiciones a VIH: El TAR debe ser iniciado antes de 36 horas después de la exposición a VIH y dados los efectos adversos y la posible generación de virus resistentes el TAR debe ser prescrita solamente a personas con exposición infrecuente. En parejas discordantes que no usan condón o abusadores de drogas IV no deben recibir PPENO sino que deben ser asesorados para disminuir la conducta de riesgo.
3. El estado serológico de la fuente: Si se conoce la posible fuente y es VIH(+) es importante preguntar por su última carga viral y cual terapia está recibiendo para escoger el TAR mas acorde para el expuesto. Si la fuente es desconocida se debe analizar el riesgo e iniciar profilaxis si el experto lo considera. Si se conoce la fuente pero no su estado con respecto al VIH se le debe realizar el prueba rápida para VIH con asesoría pre y post test y consentimiento informado, si se obtiene VIH(-) se suspenderá la profilaxis para el expuesto. Exposición a agujas abandonadas en lugares públicos deben recibir PPNEO por posible riesgo. Mordeduras de personas infectadas o mordeduras a personas infectadas han sido reportadas raramente como fuente de contagio, este caso debe ser analizado por el experto para decidir PPENO o no. El seguimiento del ELISA para VIH se debe realizar así al expuesto: Inicial en el momento de la exposición, a las 4 a 6 semanas a los 3 meses y a los 6 meses.

4. Otras infecciones post exposición: Búsqueda de otras ITS, tales como: Gonococos, Chlamidia, Sífilis. (Para Hepatitis B y C). entre otras.

## **II. Exámenes de Laboratorio:**

Los exámenes de laboratorio para el expuesto son los siguientes:

- ELISA para VIH: Inicial, 4 a 6 semanas, 3 meses, 6 meses
- Cuadro hemático completo: Inicial, Durante la PPENO
- BUN y Creatinina: Inicial, Durante la PPENO
- Enzimas hepáticas: Inicial, Durante la PPENO
- Estudio para ITS estudio para Gonococos, Chlamidia, Sífilis: Inicial, Durante la PPENO, 4 a 6 semanas
- Serología para hepatitis B: Inicial, 4 a 6 semanas, 3 meses
- Serología para hepatitis C: Inicial, 3 meses y 6 meses
- Test de Embarazo: Inicial, Durante la PPENO, 4 a 6 semanas
- Carga Viral, Test de resistencia y Cd4 depende de la decisión del experto

Los exámenes de laboratorio a realizarse para la fuente si se conoce:

- ELISA para VIH: Inicial
- Estudio para ITS estudio para Gonococos, Chlamidia, Sífilis: Inicial
- Serología para hepatitis B: Inicial
- Serología para hepatitis C: Inicial
- Carga Viral, y Cd4 depende de la decisión del experto

## **III. Tratamiento**

Terapia Antirretroviral de gran alcance (TARGA) debe ser administrada por 28 días para personas con exposición no ocupacional a sangre, fluidos genitales y otros fluidos corporales potencialmente infectados porque la fuente se conoce VIH (+) o cuando la exposición representa un riesgo substancial para la transmisión del VIH y cuando el expuesto consulta en las primeras 36 horas,. El tratamiento debe ser iniciado lo antes posible para asegurar un mejor resultado.

## **RIESGO DE EXPOSICION NO OCUPACIONAL:**

### **Evidente riesgo de exposición al VIH:**

Exposición de: Vagina, recto, ojos, boca, otras membranas mucosas, piel no intacta o accidente percutáneo. Con: sangre, semen, fluidos vaginales, secreción rectal, leche materna, o líquidos corporales visiblemente contaminados con sangre.

**No evidente riesgo de exposición al VIH :**

Exposición de: Vagina, recto, ojos, boca, otras membranas mucosas, piel intacta o no intacta o accidente percutáneo. Con: Orina, secreción nasal, saliva, sudor o lágrimas, materia fecal si no están visiblemente contaminado con sangre.

La elección del tratamiento antirretroviral debe ser basado en:

1. Adherencia.
2. Análisis de toxicidad
3. Mujer embarazada

Esquemas de tratamiento ARV recomendado para exposición no laboral:

Recomendado basado en No Nucleósidos Inhibidores de la transcriptasa Reversa :

	<b>Zidovudina + Lamivudina</b>	
<b>CON</b>		
<b>Efavirenz</b>		

Recomendado basado en Inhibidores de Proteasa

<b>Zidovudina + Lamivudina</b>		
<b>CON</b>		
<b>a. Indinavir</b>	<b>b. Nelfinavir</b>	<b>c. Lopinavir/Ritonavir*</b>

\* Esta recomendación debe ser analizada por el experto

**Tener en cuenta que en mujeres embarazadas no se debe usar Efavirenz**

**alternativo** basado en No Nucleósidos Inhibidores de la transcriptaza Reversa:

Efavirenz
CON
a. Abacavir + Lamivudina    Didanosina + Lamivudina    c. Estavudina + Lamivudina

**Alternativo** basado en Inhibidores de Proteasa:

a) Zidovudina + Lamivudina	b) Didanosina + Lamivudina	c) Estavudina + Lamivudina	d) Zidovudina + Didanosina	e) Abacavir + Lamivudina
CON				
f) Lopinavir/ritonavir	g) Atazanavir	h) Nelfinavir	i) Saquinavir	

## Bibliografía

1. CDC, U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Health-Care Worker Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis MMWR , 2.004. 47 (No. RR-7): p.1-39
  2. Garner JS, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2002.
  3. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. Am J Med 1997;102(suppl 5B):9–15.
  4. Cardo DM, Bell DM. Postexposure management. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. AIDS: biology, diagnosis, treatment and prevention. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1997:701–8.
  5. CDC. Update: human immunodeficiency virus infections in health-care workers exposed to blood of infected patients. MMWR 2001
  6. 23. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. N Engl J Med 1997;337:1485–90.
  7. Mast ST, Woolwine JD, Gerberding JL. Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during simulated needlestick injury. J Infect Dis 1993;168:1589–92.
  8. Pinto LA, Landay AL, Berzofsky JA, Kessler HA, Shearer GM. Immune response to human immunodeficiency virus (HIV) in healthcare workers occupationally exposed to HIV-contaminated blood. Am J Med 1997;102(suppl 5B):21–4.
-