

**MINISTERIO DE SALUD**  
Dirección General de Servicios de Salud

**GUÍA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL  
EN ADULTOS CON VIH**

Nicaragua, Abril, 2009

**Ministerio de Salud**

Dr. Guillermo González  
Ministro de Salud

Lic. Nora Orozco  
Vice Ministra de Salud

Dr. Enrique Beteta  
Secretario General

Dr. Carlos Jarquin  
Director General de Servicios de Salud

Dra. Clelia Valverde  
Directora de Normación  
Dirección General de Servicios de Salud

**Autores:****Asociación Nicaragüense de Infectología (ANI)**

Dr. Carlos Quant  
Especialista en Medicina Interna e Infectología  
Hospital "Dr. Roberto Calderón"

**UNICEF**

Dr. José Ramón Espinoza  
Especialista en VIH

Dra. María Delia Espinoza  
Consultora UNICEF

**Colaboradores:**

Dr. Reynaldo Aguilar  
Oficial VIH Sida  
OPS/OMS

Dr. Danilo Núñez  
USAID-HCI.

Dra. Indira Moreno  
USAID-HCI

Equipo Técnico de Especialistas que participó en la validación:

- |     |                     |  |
|-----|---------------------|--|
| 1.  | Dra. Sara Moraga    | Componente ITS/VIH/Sida, MINSA Central |
| 2.  | Lic. Martha Weil    | Componente ITS/VIH/Sida, MINSA Central |
| 3.  | Dr. René Villalobos | Componente ITS/VIH/Sida                |
| 4.  | Dr. Eduardo Alemán  | Hospital Regional de Matagalpa         |
| 5.  | Dr. Eduardo Canales | Hospital de Jinotega                   |
| 6.  | Dr. Byron Zelaya    | Hospital Puerto Cabezas, RAAN          |
| 7.  | Dr. Enrique Picado  | Hospital de Masaya                     |
| 8.  | Dr. Armando Matute  | Hospital de León                       |
| 9.  | Dr. Francisco López | Hospital de Chinandega                 |
| 10. | Dra. Reyna Bermúdez | Hospital de Granada                    |
| 11. | Dr. René Guido C    | Hospital de Rivas                      |
| 12. | Dra. Vanesa Urbina  | Hospital de Madriz                     |

## INDICE

I. Introducción	7
II. Epidemiología	9
III. Conceptos básicos de la infección por VIH	12
3.1 El virus de la inmunodeficiencia humana	12
3.2 El VIH-1 y su ciclo de replicación.	12
3.3 Papel de los receptores de quimiocinas	14
3.4 Subtipos virales	15
3.5 Distribución de subtipos de VIH-1	16
IV. Historia natural de la enfermedad	17
V. Diagnóstico de la infección por VIH en el adulto	18
VI. Tratamiento antirretroviral en adultos	25
6.1. Objetivos de la TAR	25
6.2 Indicaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral altamente activo.	26
6.3 Características relevantes del régimen antirretroviral para la selección del tratamiento de inicio	31
6.4. Características de los ARV	31
6.5 Esquema de tratamiento recomendados para el inicio de la TAR en pacientes con infección crónica por el VIH sin tratamiento previo.	33
6.6 Combinaciones que no se deben utilizar	35
6.7 Criterios de cambio de tratamiento por falla virológica al primero y segundo esquema	37
6.8 Consideraciones generales para la secuenciación de la TAR	38
6.9 Criterios de cambio por falla a múltiples esquemas	41
6.10 Efectos adversos	45
6.11 Interacciones medicamentosas más importantes.	50
6.12 Pruebas de resistencia a los ARV.	65
VII. Aspectos relacionados a la adherencia de la TAR.	67
VIII. Valoración y seguimiento de las personas con tratamiento ARV en los servicios hospitalarios y ambulatorios.	70
IX. Referencias bibliográficas	79

## ABREVIATURAS

/r	Ritonavir a dosis bajas en terapia reforzada.
3TC	Lamivudina.
ABC	Abacavir.
Ac	Anticuerpos.
ADN	Acido dexocirribonucleico.
Ag	Antígeno.
AIDS	Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida.
APV	Amprenavir.
ARN	Ácido ribonucleico.
ARV	Antirretroviral.
ATM	Abastecimiento Técnico Material.
ATV	Atazanavir.
AZT	Zidovudina.
bDNA	Amplificación de la señal por hibridación molecular.
BH	Biometría Hemática.
BID	Dos veces al día.
CB	Circunferencia del brazo.
CCR5	Correctore de quimiocinas.
CDC	Siglas en Inglés de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.
Cel	Células.
CMB	Circunferencia muscular de brazo.
CMV	Citomegalovirus.
COMISCA	Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica.
CPK	Creatina-fosfocinasa.
CV	Carga Viral.
d4T	Stavudina.
ddC	Zalcitabina.
ddI	Didanosina.
dl	decilitros.
DLV	Delavirdina.
DRV	Darunavir.
EEUU	Estados Unidos de América.
EFV	Efavirenz.
EGH	Examen General de Heces.
EGO	Examen General de Orina.
ELISA	Inmunoanálisis ligado a enzimas.
ENF	Enfuvirdide.
FDA	De las siglas en inglés de la Administración de Drogas y Alimentos.
FPV	Fosamprenavir.
FTC	Emtricitabina.

g	glicoproteínas.
GH	Hormona del Crecimiento.
hab	habitantes.
HIVAN	Paciente con Nefropatía asociada a VIH.
HTLV-1	Virus de la Leucemia aguda de células T tipo 1.
ID	Una vez al día.
IDV	Indinavir.
IGF	Factor de Crecimiento de Insulina.
IMC	Índice de Masa Corporal.
IO	Infecciones Oportunistas.
IP	Inhibidor (es) de la Proteasa.
IRM	Imagen de Resonancia Magnética.
ITRAN	Inhibidor (es) de la Transcriptasa Inversa análogos nucleósido (s).
ITRNN	Inhibidor (es) de la Transcriptasa Inversa no nucleósido (s).
ITS	Infecciones de Transmisión Sexual.
IV	Intravenosa.
Kcal	Kilocalorías.
Kg	Kilogramos.
LDL	Lipoproteínas de baja densidad.
LNH	Linfoma No Hodgkin.
LPV	Lopinavir.
M2SC	Superficie Corporal.
MAC	Complejo de Mycobacterium avium intracelular.
MCV	Maraviroc.
mg	miligramos.
mm	milímetros.
NFV	Nelfinavir.
NVP	Nevirapina.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OPS	Organización Panamericana de la Salud.
OPV (Sabin)	Inmunización antipoliomielítica de virus vivos Atenuados.
p	proteínas.
PAP	Citología Cervical.
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa.
PCT	Pliegue cutáneo tricriptal.
PFH	Pruebas de función hepáticas.
PO	Vía Oral.
PPD	Derivado Proteico Purificado.
RAAL	Raltegravir.
RPR	Reaginina plasmática rápida.
RT-PCR	Técnica de determinación de la carga viral por medio de la amplificación del ARN viral a ADN.
RTV	Ritonavir.
SICA	Sistema de Integración Centroamericana.

SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
SIECA	Secretaría de Integración Social Centroamericana.
SNC	Sistema Nervioso Central.
SQV	Saquinavir.
Tab	Tabletas.
TAC	Tomografía Axial Computarizada.
TAM	Análogos timidínicos.
TAR	Terapia Antirretroviral.
TARAA	Terapia Antirretroviral Altamente Activa también referida como TAR.
TDF	Tenofovir.
TFV	Tenofovir.
TMP/SMZ	Trimetoprim/Sulfametoxazol o Co-Trimoxazol.
TNF	Factor de necrosis tumoral.
TPV	Tipranavir.
TR	Transcriptasa reversa.
TX	Tratamiento.
UNGASS	Sesión Especial de la Asamblea General de las Naciones Unidas.
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.
USAID	Agencias de Estados Unidos para el desarrollo federal.
VDRL	Prueba de los Laboratorios de Investigación de las enfermedades Venéreas, en Ingles.
VHB	Virus de la Hepatitis B.
VHC	Virus de la Hepatitis C.
VHS	Virus del Herpes simple.
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
Wb	Western blot.
ZDV	Zidovudina, también conocida como AZT.

## I. INTRODUCCIÓN

La epidemia de sida constituye uno de los principales problemas de salud pública, con repercusiones devastadoras para la humanidad en el ámbito laboral, social y económico. En Nicaragua, la epidemia aún se encuentra concentrada, lo que brinda oportunidades importantes en el campo de la prevención y el tratamiento de las personas afectadas.

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son parte de las principales intervenciones en el campo de la atención integral a las personas con VIH y requieren de la participación mancomunada de éstas, sus familiares, el personal de salud y la comunidad en general.

El principal reto al elegir las intervenciones consiste en reducir la morbilidad y el sufrimiento de las personas afectadas optimizando la capacidad técnica y financiera del sistema de salud.

En los países desarrollados se han logrado grandes progresos en el manejo de la infección por VIH con la aparición de la terapia antirretroviral (TAR), reflejándose en una reducción notable de las tasas de morbilidad y mortalidad, y por lo tanto en una mejor calidad de vida de las personas con VIH. Estos avances han cambiando la percepción negativa que se tenía del VIH de ser una afección irremediamente mortal, convirtiéndola ahora en una enfermedad crónica tratable.

El acceso universal a la TAR ha sido declarado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia sanitaria mundial. Se estima que en el mundo existen aproximadamente 6.8 millones de personas con VIH que requieren tratamiento de forma urgente para preservar sus vidas, pero solamente 1.65 millones (24%) de personas están recibiendo TAR, con gran disparidad regional: 5% en África del Norte, 13% en Europa del Este y 65% en América Latina.

En Noviembre del 2005, Nicaragua al igual que los otros países miembros del Sistema de Integración Centroamericana (SICA), ratificó el compromiso establecido en la Cumbre del Milenio y la Sesión Especial de la Asamblea General de Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (UNGASS). Los países firmantes de la Declaración de San Salvador<sup>1</sup> se comprometieron a tomar las medidas necesarias para disminuir la discriminación de las personas con VIH, reenfocar esfuerzos hacia la prevención, apoyar plenamente la Campaña Mundial sobre la Niñez y VIH y Sida, avanzar en el acceso al tratamiento universal e incrementar los presupuestos nacionales destinados a la respuesta al VIH.

En el marco de esta iniciativa, la Dirección General de Servicios de Salud a través del Componente de ITS, VIH y Sida del Ministerio de Salud y la Asociación Nicaragüense de Infectología, con el apoyo técnico y financiero de UNICEF han elaborado estas recomendaciones de tratamiento, dirigidas a médicos generales y médicos especialista.

1 Sistema de Integración Centroamericana. (2005) Cumbre Extraordinaria de Jefes de Estado y de Gobierno de los Países del Sistema de la Integración Centroamericana (SICA), San Salvador, El Salvador. 11 de noviembre de 2005.

El objetivo es brindar las herramientas necesarias que permitan al clínico la toma de decisiones sobre los diferentes esquemas terapéuticos para el manejo de la infección por VIH, e Infecciones Oportunistas en el entorno de la atención integral de las personas con VIH en nuestro país.

Aunque el manejo de la TAR implica cierta complejidad en un ámbito de aplicación hospitalaria, esta guía trata de abordar los diferentes tópicos de manera sencilla y esquematizada para facilitar su implementación en diferentes niveles de atención institucional. Estos tópicos incluyen aspectos relacionados al diagnóstico de la infección, a los criterios de inicio y cambio de la TAR en adultos, así como el abordaje integral tanto a nivel ambulatorio como hospitalario.



## II. EPIDEMIOLOGÍA

El número estimado de personas que vivían con el VIH en todo el mundo en 2007 alcanzó los 33 millones [30–36 millones]. Cada día, más de 6,800 personas contraen la infección por el VIH y más de 5,700 fallecen a causa del Sida. África subsahariana sigue siendo la región más afectada en la epidemia mundial de Sida. Más de dos tercios (67%) de todas las personas con VIH viven en esta región, donde se produjeron más de tres cuartos (76%) de todos los fallecimientos por Sida en 2007 (gráficos 1 y 2).

Se estima que 2,7 millones [2,2 millones–3,2 millones] de personas contrajeron el VIH en 2007. África meridional es la más castigada. Esta subregión representa el 35% de todas las personas con VIH y casi un tercio (38%) de los fallecimientos por Sida a nivel mundial en 2007.

En Asia, la mayor prevalencia nacional de VIH se manifiesta en Asia sudoriental, donde se observa una amplia variación en las tendencias epidémicas entre los diferentes países. En todo Asia, se estima que, en 2007, vivían con el VIH unas 5,0 millones [4,1 millones–6,2 millones] de personas, incluidas las 380,000 [210,000–1,0 millón] personas que se infectaron en ese año.

La prevalencia del VIH en el Caribe se estima en un 1,0% [0,9%–1,2%] en 2007. La prevalencia en esta región es más elevada en la República Dominicana y en Haití, que juntos dan cuenta de casi tres cuartos de las 230,000 [210,000–270,000] personas con VIH y 20,000 personas se infectaron en ese año. Según las estimaciones, 14,000 [9,800–18,000] personas del Caribe fallecieron a causa del Sida este año, y esta enfermedad sigue siendo una de las causas principales de defunciones entre personas de 25 a 44 años.

El número estimado de nuevas infecciones por el VIH en América Latina en 2007 fue 140,000 [88,000–190,000], lo que eleva a 1,7 millones [1,5 millones–2,1 millones] el número de total de personas que viven con el VIH en esta región. Según las estimaciones, aproximadamente 63,000 [49,000–98,000] personas fallecieron a causa del Sida durante el pasado año.

Nicaragua es el país centroamericano donde más tardíamente se detectó la epidemia del VIH y el país que actualmente reporta el menor número de personas diagnosticadas con el virus en la región centroamericana. A diciembre de 2008 se acumulan 3876 personas diagnosticadas con VIH en el país, de los cuales han fallecido 768. En 2008 se han diagnosticado 754 personas con VIH (La incidencia anual de VIH ha aumentado de 4.1 por 100,000 hab en 2003 a 13.3 en 2008). Los departamentos con mayor incidencia del VIH en este periodo en orden descendente son: Región Autónoma del Atlántico Sur, Chinandega, Managua, Región Autónoma del Atlántico Norte, León y Masaya.

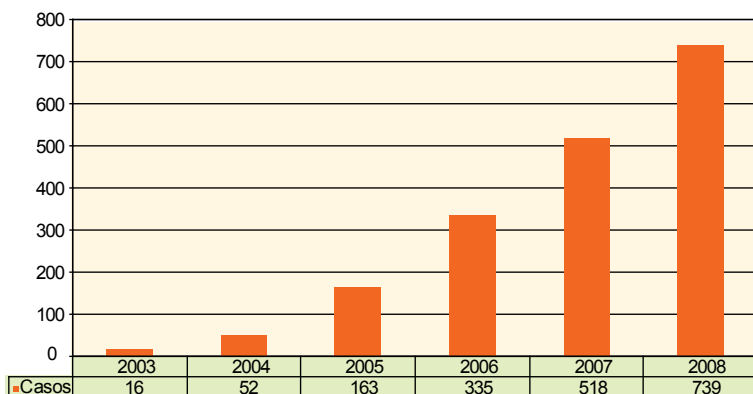
En los últimos años se ha producido una tendencia acelerada hacia la feminización de la epidemia. Mientras que en marzo 2001 había 1 mujer por cada 3,1 hombres con VIH a nivel nacional<sup>2</sup>, en 2008 la relación descendió a 2,2 hombres por mujer. Los y las

2 Había 487 hombres y 156 mujeres. Programa Nacional de ETS/VIH/SIDA. MINSA, Marzo 2001.

adolescentes de 15-19 años constituyeron el 9% de las nuevas infecciones por VIH en el año 2008. En el total de estos casos, el virus fue adquirido por transmisión sexual. El 60% de adolescentes que contrajeron VIH en 2008 eran mujeres.

El país ha experimentado un aumento en el acceso a ARV en adultos a partir del año 2003, cuando el Fondo Mundial aprobó la primera subvención de fondos. La proporción de la población de 15 años y más con infección avanzada por el VIH que recibe terapia antirretroviral pasó de 43.9% en 2006 a 52.2% en 2007. De forma similar, el porcentaje de embarazadas con VIH que recibió fármacos antirretrovíricos para reducir el riesgo de transmisión maternoinfantil aumentó de 16.4% en 2006 a 24.7% en 2007. Al finalizar el año 2007 el 60.5% de adultos y niños con VIH siguen con vida y se tiene constancia de que continúa en tratamiento 12 meses después de haber iniciado TAR.

Personas con VIH en TARV



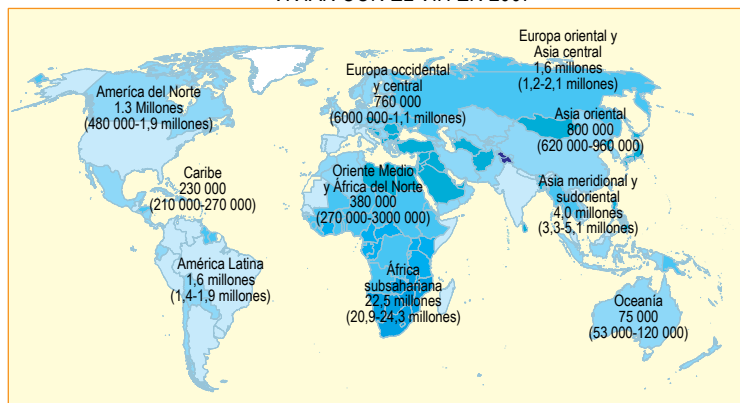
En 13 de los 17 departamentos del país se ha iniciado la atención descentralizada de personas con VIH (seguimiento clínico y tratamiento con antirretrovirales). En todos ellos existe personal médico y de enfermería capacitado en el manejo integral de personas con VIH. La descentralización de la atención ha sido posible en gran parte debido a la capacitación del personal de salud en consejería y manejo integral de niños, niñas, adolescentes y embarazadas personas con VIH. El 100% de los municipios del país tienen condiciones para el diagnóstico rápido del VIH (equipos de laboratorio, reactivos y personal capacitado).

### Acceso a la terapia antirretroviral

Durante el año 2006 el acceso a la TAR se incrementó en los países con bajos y medianos ingresos, con más de dos millones de PVVS recibiendo tratamiento hasta diciembre del 2006, un incremento de 54% sobre los 1.3 millones de personas que estaban en tratamiento un año antes en estos países. A finales del 2006 en el África sub-Sahariana más de 1.3 millones de personas estaban recibiendo tratamiento, representado una cobertura del 28% de aquellos con indicaciones de tratamiento comparado con el 2% de cobertura en 2003. La cobertura en otras regiones es variable, de 6% en África

del norte y el Oriente medio hasta el 15% en Europa del este, Asia central y 72% en Latinoamérica y el Caribe. En suma cerca del 28% de los 7.1 millones de personas estimadas con necesidad de tratamiento en los países de bajos y medianos ingresos estaban recibiendo tratamiento con ARV hasta diciembre del año 2006. En Nicaragua el número de pacientes en TAR, acumulados a noviembre 2007, fue de 709 con una cobertura estimada del 62%.

### NÚMERO ESTIMADO DE ADULTOS Y NIÑOS QUE VIVÍAN CON EL VIH EN 2007



Total: 33,2 (30,6-36,1) millones

Fig. 1. Número estimado de adultos y niños que viven con VIH en 2007



Fig. 2 Número estimado de defunciones por Sida en adultos y niños a nivel mundial, 1990-2007

### III. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA INFECCIÓN POR VIH

#### 3.1 EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El VIH está formado por proteínas que se clasifican según la estructura del virus de la cual se originan: core, envoltura y enzimas. Contiene su información genética en el ARN y para su reproducción necesita del ADN de la célula huésped en un proceso denominado transcripción. Tanto la enzima como el mecanismo de multiplicación son exclusivos de este tipo de virus que, por esta razón, reciben el nombre de retrovirus.

El core del VIH se halla encerrado dentro de una cubierta que se denomina cápside y cuya estructura es la misma para el VIH-1 y el VIH-2. La cápside está protegida por una envoltura de dos capas. La capa más interior está formada por una proteína (p), una matriz denominada p17 sobre la que se anclan las proteínas de la superficie de la envoltura. Estas son en realidad una doble capa de glicoproteínas (gp), la gp41 que sirve de unión entre p17 y la gp120, que aparecen como pequeñas protuberancias de la envoltura. En el VIH-2, la envoltura está formada por otras proteínas y los anticuerpos creados frente a estas proteínas no reaccionan cruzadamente con las del VIH-1. El VIH tiene un diámetro de 100-200  $\mu\text{m}$ .

Existen ciertas partes del virus, como el “core” que mantiene una estructura que no se modifica entre un virus y otro. Existen partes del virus, codificadas por los genes de la envoltura, que cambian muy rápidamente dentro del propio organismo del individuo infectado; este cambio repentino afecta la capacidad del sistema de inmunidad para reconocer el virus.

#### Estructura

Con la microscopía electrónica se aprecia como una estructura icosaédrica con 72 espículas formadas por las proteínas más importantes de la cápsula, la gp 120 y la gp41. Su capa lipídica engloba antígenos Ag de la clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad que incorpora a salir de la célula en la cual se reproduce. El núcleo o core contiene 4 proteínas, p24, p17, p9 y p7.

#### 3.2 EL VIH-1 Y SU CICLO DE REPLICACIÓN.

En 1980 fue descubierto el primer retrovirus humano –el virus de la leucemia aguda de células T tipo I (HTLV-I, de sus siglas en inglés), y no fue sino hasta el año 1983 que el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 fue aislado demostrando ser la causa del SIDA. El VIH-1 es hoy por hoy el patógeno infeccioso emergente más significativo de este siglo.

Hay diferentes pasos en el ciclo de replicación del VIH-1: adherencia, entrada, transcripción reversa del genoma viral, integración, expresión genética, ensamblaje, salida y maduración.

El primer paso en el ciclo de replicación es la adherencia de la cubierta viral a los receptores celulares específicos del hospedero. El receptor específico del hospedero es la molécula CD4, la cual es una glicoproteína que se expresa en la superficie de los linfocitos CD4, CD8 y los macrófagos. La molécula CD4 no es suficiente para permitir la entrada del VIH-1 al interior de la célula, necesita de co-receptores específicos para lograr este objetivo. A la fecha se han descrito varios co-receptores, siendo los más importantes las moléculas CCR5 y CXCR4.

El mecanismo por el que actúa el VIH-1 se adhiere, penetra al citoplasma, se integra y replica dentro de los linfocitos CD4 y otra célula blanco ocurre de la siguiente manera:

- El virus se une a la molécula CD4 de la célula por medio de una región de su proteína de envoltura, la gp 120.
- La unión de la gp 120 con los macrófagos o células T induce cambios conformacionales tanto en la propia gp 120 como en el receptor CD4. Este cambio molecular permite que se expongan secuencias adicionales de la cubierta viral para unirse con los co-receptores CCR5 ó CXCR4.
- Después que el virus se une al co-receptor, la región gp 41 de la envoltura viral interactúa con un dominio de la membrana celular que fusiona el virus con la célula.
- Una vez que el VIH-1 se acopla a la superficie de la célula se produce la fusión de la membrana viral y celular de manera que las nucleoproteínas virales penetran al citoplasma de la célula blanco donde la transcriptasa reversa (TR) dirige la síntesis de DNA utilizando como patrón el RNA viral.
- Los complejos que contienen DNA viral luego migran al núcleo, donde una integrasa dirige la unión del DNA viral al DNA cromosómico de la célula, recibiendo la información genética llamada provirus.
- La expresión de provirus integrado produce transcripción de RNA mensajero viral que codifica las proteínas estructurales y regulatorias del VIH-1.
- Las proteínas precursoras junto con el RNA viral son ensambladas en nuevas partículas virales en la superficie de la célula.
- A medida que la partícula de VIH-1 sale a través de la membrana celular adquiere una doble capa lipídica que contiene las proteínas de cubierta.
- Durante o inmediatamente después de la salida la proteasa viral corta los precursores poliproteínicos gag y gag-pol para producir proteínas individuales maduras, las cuales generan virus infecciosos.

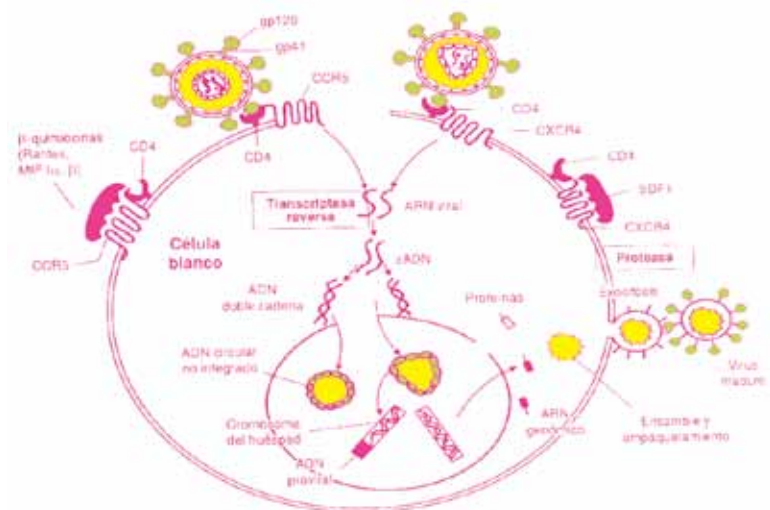


Figura 3. Ciclo vital y mecanismo fisiopatológico del VIH-1

### 3.3 PAPEL DE LOS RECEPTORES DE QUIMIOCINAS

La interacción entre el VIH-1 y su célula blanco parece muy simple. El virus se acopla a la molécula CD4 en la superficie celular, penetra a su interior y comienza el ciclo de replicación. Sin embargo como se señaló anteriormente, se han encontrado evidencias claras de que el virus puede unirse a la célula por medio de receptores distintos de CD4 (co-receptores de quimiocinas).

El área de investigación de los co-receptores se inició hace varios años cuando se encontró que ciertas quimiocinas suprimían la replicación del VIH-1. Subsecuentemente quedó claro que el VIH-1 utiliza diferentes tipos de receptores de quimiocinas para penetrar en la célula. Al menos otras dos moléculas ayudan al VIH-1 a realizar esta tarea. Estas dos moléculas o co-receptores son el CXCR4 y el CCR5 los que están, al igual que la molécula CD4, ligados al sistema inmune. Ambos son receptores de quimiocinas, una gran familia de polipéptidos.

La proteína CCR5 es un receptor para las  $\beta$  quimiocinas RANTES, MIP-1a y MIP-1 $\beta$ . Las quimiocinas son pequeñas citoquinas quimiotácticas liberadas por una amplia variedad de células que atraen leucocitos al sitio de inflamación. Las  $\alpha$  quimiocinas activan los neutrófilos, mientras las  $\beta$  quimiocinas activan los linfocitos T, basófilos, eosinófilos y macrófagos.

Se ha demostrado que el CCR5 representa el mayor co-receptor para los VIH-1 macrófago-trópicos (cepas M-Trópicas o R5). Estas cepas no inducen la formación de sincicios, predominan en las primeras etapas de la infección del VIH-1 y prevalecen

durante la fase asintomática de la enfermedad. Los virus M-trópicos son igualmente los predominantes en la infección adquirida por transmisión sexual y en menor proporción en la adquirida por transfusión de sangre infectada lo cual indica una posible selección de cepas en el evento de la transmisión sexual.

La interacción con el co-receptor CXCR-4 ocurre primordialmente con virus que crecen en líneas de células T (T-trópicas o X4). Los virus T-Trópicos emergen tardíamente en el transcurso de la infección, inducen la formación de sincicios en líneas de células CD4, infectan las células mononucleares de sangre periférica más rápidamente y se replican más agresivamente que las cepas M-Trópicas, lo que significa que tienen un poder citotóxico y citopático mayor.

Estos cambios se deben a transformación en la afinidad del VIH-1 por las células del sistema inmune que sucede en el tiempo dentro de un mismo paciente infectado. Inicialmente el virus es M-Trópico, posteriormente, sin embargo, el VIH-1 puede llegar a tener doble tropismo. Tales cepas producen moléculas gp 120 capaces de reconocer tanto CCR-5 como CXCR-4 en la superficie de los linfocitos CD4 y pueden infectar macrófagos y células T.

Posteriormente la mayoría de la población viral puede cambiar su preferencia a los receptores CXCR-4 y predominar las T-Trópicas. Estos virus destruyen las células infectadas y por lo tanto contribuyen al colapso del sistema inmune y al inicio del sida.

In vivo, el cambio fenotípico de VIH-1 M-trópico no inductor de sincicios a T-trópico inductor de sincicios, que ocurre en muchos individuos infectados antes del desarrollo de la enfermedad, puede reflejar un cambio en la expresión de los receptores predominantes de CCR5 a CXCR4, o bien ser el resultado de selección del virus que puede replicarse en presencia de altos niveles de  $\beta$ -quimiocinas e infectar una mayor variedad de tipos celulares o finalmente que por presión inmune se seleccionen cepas con tropismos diferentes.

### 3.4 SUBTIPOS VIRALES

Existe una extraordinaria variación genética del VIH-1 debido a la tasa elevada de replicación en individuos infectados y a la pobre fidelidad del sistema de la Transcriptasa inversa viral. Esta diversidad genética se da por dos mecanismos: mutación (principalmente) y recombinación. La mayor variación ocurre en el gen env y en menor proporción en los genes gag y pol. En la región V3 del gene env, esta hipervariabilidad está asociada al escape ante la respuesta inmune del huésped.

El análisis filogenético del VIH-1 (con base en la secuencia env) revela la existencia de tres grupos: el grupo M con al menos once subtipos (A-K), el grupo O y el grupo N. Estas últimas cepas son altamente divergentes de otras cepas y de ellas mismas y se han encontrado principalmente en África.

Por otro lado, el grado de divergencia de las cepas de un mismo subtipo se ha asociado al tiempo que un virus específico ha permanecido en un área geográfica.

### 3.5 DISTRIBUCIÓN DE SUBTIPOS DE VIH-1

En general las personas infectadas con VIH-1, a la fecha siempre se han asociado aun solo subtipo viral. Aunque las secuencias del RNA viral varían continuamente, esta variación surge más bien de mutaciones que de la infección con diferentes subtipos.

Se ha llegado a identificar un patrón de distribución geográfica de los subtipos de VIH-1 posiblemente debido a diferentes modos de transmisión. El subtipo B predomina en Norte, Sudamérica y Europa, contrariamente en África están presentes todos los subtipos conocidos, mientras los subtipos E y C son más prevalentes en el sudeste de Asia, especialmente en Tailandia, India.

En Europa y los EUA el subtipo B es transmitido por la sangre en usuarios de drogas intravenosas y por relaciones homosexuales. En Tailandia y resto de Asia el subtipo E infecta a heterosexuales casi exclusivamente, mientras el subtipo B se ha restringido principalmente a usuarios de drogas intravenosas. Una posible explicación para este fenómeno puede ser que las células de Langerhans (un posible blanco de la transmisión heterosexual) presentes en el tracto reproductivo, facilitan la replicación más eficiente de los virus subtipo E que los subtipo B.

El conocimiento de la distribución geográfica de los diferentes subtipos virales tiene implicaciones en la búsqueda de una vacuna, por ejemplo en los EUA y países europeos los principales esfuerzos dirigidos a desarrollar esta vacuna están enfocados en el subtipo B.

Pese a haber pocos estudios, en Latinoamérica parece predominar el subtipo B y grupos recombinantes de B y F en Brasil y Argentina. La aparición de subtipos diferentes del B en una baja proporción de enfermos, especialmente en Sudamérica explicaría la frecuencia relativamente mayor de heterosexuales infectados en estos países.

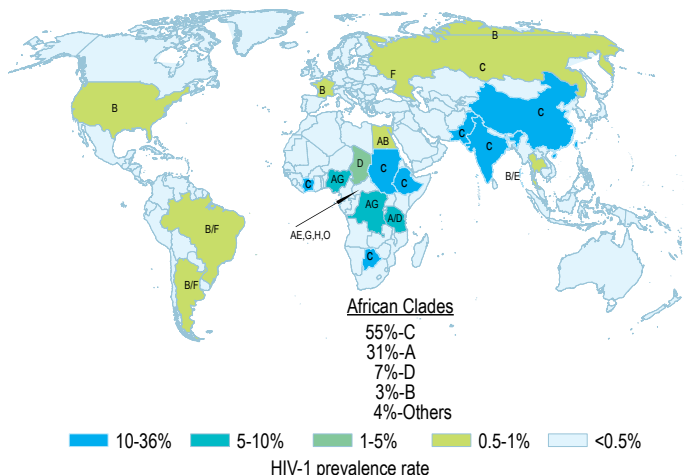


Fig 4. Distribución geográfica de los principales subtipos virales de VIH-1



## IV. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La historia natural de la infección por VIH, sin tratamiento, se divide en los siguientes estadios: transmisión viral, síndrome retroviral agudo, infección crónica por VIH asintomática, infección por VIH sintomática/Sida y muerte.

El evento inicial de la infección es el síndrome retroviral agudo, el cual se acompaña de una rápida reducción en el conteo de linfocitos CD4+ y altas concentraciones de ARN viral. La recuperación clínica se acompaña de una reducción de la viremia plasmática, reflejando el desarrollo de la respuesta de células T citotóxicas. El descenso en el conteo de CD4+ se debe a muerte celular inducida por el VIH. Esto puede ser debido a un alto estado de estimulación de células CD8+ y CD4+ lo que conlleva al “agotamiento de células T” y a muerte celular.

La curva de declinación de los CD4+ depende de la carga viral; en un estudio la tasa promedio de declinación fue del 4% por año por cada log10 de ARN viral/ml. Las concentraciones de ARN viral en plasma muestran un “estallido” inicial durante la infección aguda y luego declinan a un “set point” (período de estabilización) como resultado de la seroconversión y la respuesta inmune.

A medida que la infección avanza los niveles de carga viral gradualmente se incrementan. La enfermedad en su estado avanzado se caracteriza por un conteo de CD4+ < 200 cels/mm<sup>3</sup> y el desarrollo de infecciones oportunistas, tumores selectos, desgaste y complicaciones neurológicas.

En un paciente sin tratamiento la sobrevivencia media después que los CD4+ han caído a < 200 cels/mm<sup>3</sup> es de 3.7 años, el conteo promedio de CD4+ al momento de la primera complicación definitoria de Sida es de 60-70 cels/mm<sup>3</sup> y la sobrevivencia media después de una complicación definitoria de Sida es de 1.3 años.

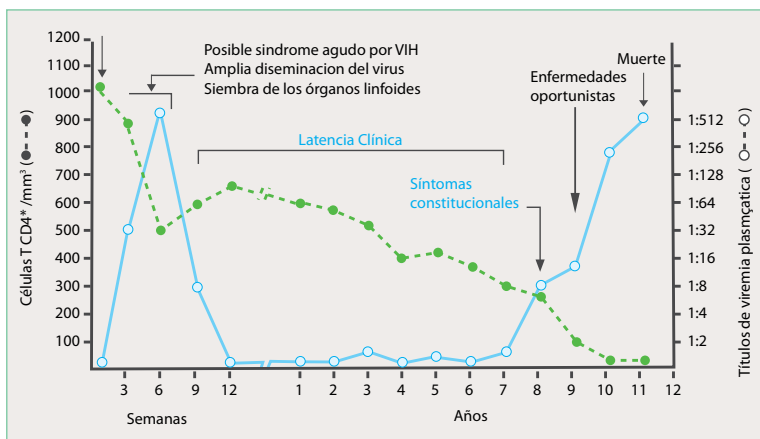


Fig 5. Historia natural del VIH-1

## V. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN EL ADULTO

La prueba diagnóstica para infección por VIH deberá estar disponible y ofrecerse a toda la población general y dado que la mayoría de las personas con VIH se encuentran asintomáticas por un período significativo de tiempo es importante considerar las condiciones de riesgo y vulnerabilidad de los individuos o la presencia de datos clínicos que obliguen a descartar la infección con la finalidad de realizar un diagnóstico temprano que tiene implicaciones pronósticas.

La entrevista inicial debe realizarse en un ambiente de confianza y respeto, asegurando la confidencialidad de la información. En dicha entrevista se sugiere interrogar por:

1. Antecedentes relacionados con transmisión sanguínea:  
Transfusión de sangre o sus componentes.  
Trasplantes de órganos o inseminación artificial.  
Uso de drogas intravenosas.  
Personal de salud con antecedentes de exposición ocupacional a sangre o líquidos potencialmente infectantes.  
Punción con agujas o jeringas potencialmente contaminadas con sangre.
2. Antecedentes relacionados con transmisión sexual:  
Relaciones sexuales sin protección con personas cuyo estado de infección por VIH se desconoce.  
Ser o haber sido pareja sexual de una persona infectada con VIH.  
Tener un (a) solo (a) compañero (a) sexual pero con prácticas de riesgo.  
Tener múltiples parejas sexuales de manera secuencial o simultánea, sin protección  
Antecedentes de violación o abuso sexual.  
Ser trabajador (a) sexual.  
Tener antecedentes en el último año de alguna infección de transmisión sexual.
3. Antecedentes relacionados con la transmisión perinatal.  
Ser hijo menor de 5 años, de madre o padre con prácticas de riesgo para infección por VIH o cuya madre se conozca infectada por el VIH.  
Ser menor de 5 años, con datos clínicos que obliguen a descartar infección por VIH.

Una vez establecida la vulnerabilidad o la posibilidad de riesgo debe investigarse la posibilidad de infección por VIH por lo que se justifica solicitar una prueba de detección del VIH en sangre, previa consejería, de tal manera que se brinde información suficiente a la persona del porqué se solicita la prueba, su significado y repercusiones. Así mismo, se debe solicitar al paciente, o a su representante legal, que autorice y haga constar por escrito la realización de la prueba (consentimiento informado).

El diagnóstico de infección de VIH se basa en las pruebas que detectan antígenos y anticuerpos contra el virus. Estas pruebas se clasifican en:

- Pruebas de detección o tamizaje: pruebas rápidas para detección de anticuerpos de VIH I y ELISA.
- Pruebas confirmatorias: Western blot, antígeno p24, cultivo viral, DNA proviral y carga viral por RT PCR o DNA.

Las pruebas de tamizaje para la identificación del VIH siempre deben interpretarse de acuerdo a los datos clínicos del paciente y a pruebas auxiliares de laboratorio (biometría hemática, conteo de linfocitos, química sanguínea, etc.). En pacientes sin manifestaciones clínicas, las pruebas de tamizaje siempre deberán ser confirmadas.

En Nicaragua, el Ministerio de Salud ha definido un algoritmo de diagnóstico que considera a una persona con VIH cuando presenta los siguientes criterios diagnósticos de laboratorio:

Dos pruebas rápidas de diferente principio para la detección de anticuerpos. En esta situación se considerará al individuo preliminarmente positivo y deberá confirmarse el diagnóstico con ELISA y Western blot tal y cómo se muestra a continuación:



Fig. 6. Algoritmo diagnóstico de VIH para la República de Nicaragua

Además del algoritmo de diagnóstico, se puede considerar a una persona con VIH:

- Dos resultados positivos de ELISA y una prueba confirmatoria positiva (Western blot).
- En un paciente con cuadro clínico sugerente de SIDA no es indispensable confirmar con Western Blot.
- Alguna prueba suplementaria positiva que determine la presencia del virus o de algún componente del mismo: cultivo viral, antígeno p24, carga viral.

Debe considerarse que una persona NO tiene VIH si presenta los siguientes criterios diagnósticos de laboratorio:

- a) Solo una de las pruebas para tamizaje de anticuerpos VIH I y II resultó positiva.
- b) El resultado del Western blot es negativo.

Si un resultado de Western blot es indeterminado<sup>3</sup> debe considerarse lo siguiente:

- a) En el caso de presentar dos resultados de pruebas de tamizaje positivos, pero con Western blot indeterminado; se deberá considerar al individuo potencialmente infectado y se recomendará repetir la prueba de Western Blot tres meses después.
- b) Si después de tres meses el resultado del Western Blot continúa siendo indeterminado se deberá evaluar el riesgo de infección del paciente conforme la historia clínica y repetir la prueba nuevamente a los 3 meses. Los pacientes con bajo riesgo y pruebas indeterminadas casi nunca tienen VIH-1 o VIH-2. Se desconoce la causa de ese patrón poco frecuente.

Se recomiendan el seguimiento serológico es decir, repetir las pruebas de tamizaje, en las siguientes situaciones:

- a) En trabajadores de la salud con exposición a sangre o líquidos potencialmente infectantes que procedan de una persona con VIH, o cuando se desconozca el estado serológico de la persona-fuente.
- b) En compañeros (as) sexuales de personas con el VIH.
- c) En casos de violación.
- d) En caso de que el resultado del Western blot sea indeterminado.

En estos casos se recomienda realizar una prueba inicial y seguimiento al mes, a los 3 meses y 6 meses.

La notificación del resultado (sea positivo o negativo) debe ser personal, privado, confidencial, simple y concreto sobre la infección del VIH y de acuerdo al nivel de comprensión de la persona, con previa consejería. Para profundizar sobre los aspectos relativos a la consejería se sugiere revisar la Guía de Consejería y Apoyo Psicosocial del Ministerio de Salud.

En las personas con VIH, se debe:

- 1. Recaltar la importancia de recibir atención médica periódica.
- 2. Notificar a su (s) pareja (s), previo consentimiento informado.
- 3. Brindar apoyo psicológico.
- 4. Sugerir la incorporación del paciente a grupos de autoayuda y
- 5. Explicar que debe realizarse la notificación correspondiente debido a que la infección por VIH está sujeta a vigilancia epidemiológica, garantizando, sin embargo, la confidencialidad y respeto que el paciente merece.

3 es indeterminado cuando NO cumple con los criterios de positividad, es decir, no hay reactividad a las bandas gp120/160 más gp41 ó p24.

En las personas que se descarta el diagnóstico de VIH se deberá realizar consejería y enfatizar las medidas de prevención.

En las pruebas de tamizaje debe tenerse en cuenta:

1. Causas de falsos negativos de la pruebas:
  - Período de ventana (tres semanas a seis meses).
  - Tratamiento inmunosupresor.
  - Transfusión masiva.
  - Transplante de médula ósea.
  - Presencia de polvo de guante de laboratorio durante el procedimiento.
  - Agammaglobulinemia.
  - Estadios finales de la enfermedad.
  - Error técnico.
  - Inadecuado almacenamiento y distribución de los reactivos de laboratorio.
2. Causas de falsos positivos de las pruebas:
  - Enfermedad auto inmune.
  - Mieloma múltiple.
  - Hepatitis.
  - Vacunación reciente contra influenza.
  - Cirrosis biliar primaria.
  - Transferencia pasiva de anticuerpos.
  - Error técnico.
  - Inadecuado almacenamiento y distribución de los reactivos de laboratorio.

En relación con el Western blot se deben tomar en cuenta las siguientes causas de falsos positivos y negativos:

- 1.- Causas de falsos positivos:
  - Infecciones por paramixovirus.
  - Autoanticuerpos contra proteínas celulares.
  - Presencia de anticuerpos carbohidratados.
  - Error técnico.
- 2.- Causas de falsos negativos:
  - Período de ventana.
  - Inmunosupresión severa.
  - Error técnico.
  - Transferencia pasiva de anticuerpos.

Antes de iniciar la terapia antirretroviral el médico debe asegurarse de realizar los siguientes estudios y evaluaciones:

1. Historia clínica y examen físico.
2. Confirmación del diagnóstico de la infección por VIH.
3. Biometría hemática completa.
4. Perfil bioquímico que incluya: glucosa, bilirrubina, aminotransferasas, triglicéridos, colesterol total y fraccionado, creatinina, nitrógeno de urea, amilasas y examen general de orina.
5. Recuento de linfocitos CD4+.
6. Determinación de carga viral.
7. AgsVHB, Ac VHC.
8. Toxotest (IgM e IgG).
9. VDRL o RPR.
10. PPD y radiografía de tórax.
11. PAP cervical en mujeres sexualmente activas.
12. Valoración oftalmológica.
13. Evaluación nutricional.
14. Evaluación de factores psico-sociales que influyen de manera positiva o negativa en la adherencia a la TAR.
15. Prueba de embarazo en Mujeres en edad fértil.
16. EGH, Kinyoun.

### **Estudio a efectuar en la visita inicial de un paciente con VIH. (Aún sin iniciar TAR)**

#### **Anamnesis**

Exploración física completa (incluyendo peso, tala y perímetro abdominal)

Pruebas de laboratorio:

- Subpoblaciones linfocitarias (recuento de linfocitos T CD4 y CD8).
- Carga viral plasmática.
- Bioquímica plasmática:
  - Creatinina, potasio, calcio, sodio y fosfato.
  - ALT, AST, GGT, bilirrubina total, fosfatasa alcalina y LDH.
  - Glicemia basal, colesterol (total, LDL y HDL) y triglicéridos en ayunas.
- Orina: Proteinuria (mediante tira reactiva) y sedimento.
- Hematimetría:
  - Hemoglobina/hematocrito.
  - Leucocitos (recuento y fórmula).
  - Plaquetas.
- Prueba genotípica de resistencia.
- Serología:
  - Virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC), sífilis, Toxoplasma gondi y CMV.

Otras pruebas:

- Radiografía de tórax.
- Tuberculina.

Estimaciones indirectas:

- Filtrado glomerular (mediante la ecuación MDRD o la de Cockcroft-Gault).
- Riesgo cardiovascular (mediante la ecuación de Framingham u otras)

ALT: alanito transferasa, AST: aspartato amino-transferasa, GGT:gamma-glutamyl-transpeptidasa, VHA: virus de la hepatitis A, VHB: virus de la hepatitis B, VHC: virus de la hepatitis C, CMV: citomegalovirus.

## Estudios previo al inicio del tratamiento antirretroviral.

Pruebas de laboratorio:

- Recuento y porcentaje de linfocitos T CD4 y CD8).
- Carga viral plasmática.
- Bioquímica plasmática:
  - Creatinina, potasio, calcio, sodio y fosfato.
  - ALT, AST, GGT, bilirrubina total, fosfatasa alcalina y LDH.
  - Glicemia basal, colesterol (total, LDL y HDL) y triglicéridos en ayunas.
- Orina: Proteinuria (mediante tira reactiva) y sedimento.
- Hemograma:
  - Hemoglobina/hematocrito.
  - Leucocitos (recuento y fórmula).
  - Plaquetas.
- Prueba genotípica de resistencia.
- Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil en las que se considera utilizar efavirenz

Estimaciones indirectas:

- Filtrado glomerular (mediante la ecuación MDRD o la de Cockcroft-Gault).
- Riesgo cardiovascular (mediante la ecuación de Framingham u otras)

## **Pruebas complementarias a efectuar durante el seguimiento de un paciente con infección por el VIH que no realiza tratamiento ARV**

### Pruebas:

- Igual que en la visita inicial, exceptuando la prueba genotípica de resistencia, la radiografía de tórax y la tuberculina.
- Las oportunas en el caso de que aparezcan síntomas o anomalías.

### Periodicidad

#### Cada 3 a 6 meses.

- Carga viral plasmática.
- Recuento de linfocitos CD4.
- Bioquímica plasmática: creatinina, sodio, potasio, fosfato, ALT, AST, GGT, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, LDH, glucemia basal y perfil lipídico en ayunas.
- Orina: proteinuria y sedimento.
- Hemograma.

#### Cada 6 a 12 meses.

- Estimación del filtrado glomerular (6 a 12 meses según existen o no factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal y/o régimen de TAR incluya o no tenofovir).
- Ecografía abdominal y alfa-fetoproteína en cirrosis hepática.

#### Una vez al año.

- Estimación del riesgo cardiovascular.
- En mujeres: estudio ginecológico con citología cervical uterina.
- En varones  $\geq 50$  años: cribado de próstata (opcional).

Nota: El Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia del Ministerio de Salud ha establecido criterios para la realización de estudios de genotificación en el Laboratorio Gorgas de Panamá.



## VI. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS

La terapia antirretroviral altamente activa (TARAA)<sup>4</sup>, es decir, la combinación de al menos tres fármacos antirretrovirales (ARV) con actividad contra el VIH, es uno de los avances médicos más importantes en los últimos 12 años.

El primer esquema empleado en los pacientes, es sin duda el más importante y determinante del éxito terapéutico, de manera que los criterios de inicio de tratamiento son básicos para la optimización de los recursos disponibles en el manejo de estos pacientes.

Los diferentes abordajes terapéuticos existentes se basan en los parámetros clínicos y de laboratorio, sin embargo, aún no existen criterios ideales para el inicio de la TAR. El mejor momento para iniciar la TAR es cuando el sistema inmune aún no ha sufrido un daño irreversible y tampoco han aparecido cepas virales agresivas. No obstante, el empleo de esta estrategia temprana debe poner en la balanza los riesgos potenciales de toxicidad a largo plazo, adherencia, capacidad de acceso y costos.

### 6.1. OBJETIVOS DE LA TAR

Actualmente no es posible erradicar el VIH-1 con los tratamientos antirretrovirales actuales. Esto se debe fundamentalmente al establecimiento temprano, durante la infección aguda por el VIH-1, de un reservorio de linfocitos CD4+ latentes infectados que poseen una vida y persisten aún con supresión prolongada de la viremia plasmática. De manera que los objetivos que deben perseguirse al iniciar la TARAA son los siguientes:

1. Supresión virológica máxima y duradera.
2. Reconstitución y/o preservación de la función inmune.
3. Mejoría de la calidad de vida.
4. Reducción de la morbi-mortalidad asociada a la infección por el VIH.
5. Epidemiológico, reducir la transmisión.

Estos objetivos tienen como meta principal: prolongar la vida del paciente mientras se mantiene la mejor calidad de salud y vida.

Las metas concretas se pueden resumir en:

1. Viroológicas: supresión de la carga viral (CV) por el tiempo máximo posible, es decir, niveles indetectables en sangre (< 50 copias/mL).
2. Inmunológicas: restaurar y/o preservar la función inmune de linfocitos CD4+.
3. Clínicas: mejorar la calidad de vida, disminuir las infecciones oportunistas y lograr la reincorporación del sujeto al entorno laboral, social y familiar.
4. Epidemiológicas: reducir la mortalidad y morbilidad relacionada al VIH.
5. Económicas: Reducir el costo de atención de las infecciones oportunistas, los gastos de hospitalización y el cuidado de los pacientes.

4 En este texto, los términos TAR y TARAA se utilizarán indistintamente para referirnos a la terapia altamente activa.

## 6.2 INDICACIONES PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVO.

### 1.- Pacientes sintomáticos:

Todo paciente con diagnóstico establecido de VIH avanzado o SIDA (lo cual se define como cualquier condición que reúna los criterios de categoría B o C de los CDC de Atlanta de 1993), independientemente de los niveles de linfocitos CD4+ y carga viral.

### 2.- Pacientes asintomáticos:

Se recomienda iniciar tratamiento cuando el conteo de linfocitos CD4+ sea menor de 350 CD4+ independientemente del valor de la Carga Viral.

En aquellos pacientes con CD4+ mayores de 350 células/mm<sup>3</sup>, con cargas virales mayores de 100,000 copias/mL podrá considerarse el inicio de la TAR de común acuerdo con el paciente.

En los pacientes con CD4+ mayores de 350 linfocitos y cargas virales menores de 100,000 copias/mL se sugiere diferir la TAR y evaluar periódicamente los linfocitos CD4+.

Está recomendado el tratamiento para los siguientes grupos independientemente del conteo de linfocitos CD4+:

1. Mujeres embarazadas.
2. Pacientes con nefropatía asociada a VIH (HIVAN).
3. Pacientes co-infectados con virus de hepatitis B, cuando el tratamiento para hepatitis está indicado.

No está indicado iniciar TAR durante el síndrome retroviral agudo (infección sintomática).

**TABLA N° 1**  
**Criterios para el inicio de la TAR en adultos**

CATEGORÍA CLÍNICA	CD4+	CV PLASMÁTICA	RECOMENDACIÓN
Infección aguda	Cifra indistinta	Cualquier valor	No tratamiento
Infección crónica asintomática	> 350	< 100,000 copias/mL	Diferir tratamiento. Vigilar c/3 meses
	> 350	>100,000 copias/mL	Ofrecer tratamiento
	< 350	Cualquier valor	Tratamiento
Infección crónica sintomática	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratamiento

En ausencia de carga viral y conteo de linfocitos CD4+ el tratamiento solo se puede iniciar cuando el paciente manifieste enfermedades definitorias (B o C de la clasificación de los CDC).

**TABLA N° 2**  
**Clasificación de la infección por VIH y definición expandida para**  
**vigilancia epidemiológica en adultos.**  
**Centers for diseases control (CDC) 1993 modificada**

CATEGORÍA CLÍNICA A	CATEGORÍA CLÍNICA B	CATEGORÍA CLÍNICA C
<p>Infección asintomática por VIH.</p> <p>Linfadenopatía generalizada.</p> <p>Enfermedad primaria por VIH.</p>	<p>Sintomático, sin condiciones de categoría clínica A o C.</p> <p>Angiomatosis bacilar.</p> <p>Candidiasis vulvovaginal persistente o con pobre respuesta al tratamiento.</p> <p>Candidiasis orofaríngea.</p> <p>Displasia cervical severa o carcinoma in situ.</p> <p>Síndrome constitucional (fiebre, pérdida de peso).</p> <p>Diarrea mayor de un mes.</p>	<p>Candidiasis esofágica, traqueal y bronquial.</p> <p>Coccidioidomicosis extrapulmonar.</p> <p>Criptococosis extrapulmonar.</p> <p>Cáncer cervicouterino invasor.</p> <p>Criptosporidiasis intestinal crónica (mayor de un mes).</p> <p>Retinitis por CMV.</p> <p>Encefalopatía por VIH.</p> <p>Herpes simplex con úlcera mucocutánea mayor de un mes, bronquitis, neumonía.</p> <p>Histoplasmosis diseminada extrapulmonar.</p> <p>Isosporidiasis crónica (mayor de un mes).</p> <p>Sarcoma de Kaposi.</p> <p>Linfoma de Burkitt inmunoblástico primario del cerebro.</p> <p>Infección por <i>M. avium</i> o <i>M. kansasii</i> extrapulmonar.</p> <p>Neumonía por <i>P. carinii</i>.</p> <p>Neumonía recurrente (dos episodios por año).</p> <p>Leucoencefalopatía multifocal progresiva.</p> <p>Bacteremia recurrente por <i>Salmonella</i> spp.</p> <p>Toxoplasmosis cerebral.</p> <p>Síndrome de desgaste.</p>

**TABLA N° 3**  
**Sistema de clasificación**

Cuento de células CD4+	Categoría clínica		
	A	B	C
1. Mayor o igual a 500/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
2. 200–499/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
3. Menor a 200/mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

***El área sombreada constituye SIDA.***

El inicio temprano del tratamiento solo puede lograrse si se cuenta con las pruebas necesarias (CD4+ y CV).

La determinación de linfocitos CD4+ y de CV, lejos de incrementar gastos de atención, logra optimizar el tratamiento, disminuyendo además los costos y las complicaciones por continuar un tratamiento ineficaz.

Cuando no se dispone de conteo de linfocitos CD4+, la OMS en sus directrices terapéuticas recomienda ofrecer tratamiento a los pacientes en estadio III y IV de la clasificación de la OMS.

CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LOS ESTADIOS CLÍNICOS PARA LOS PACIENTES CON VIH

TABLA N° 4

ESTADIO CLÍNICO I (ASINTOMÁTICO)	ESTADIO CLÍNICO II (ENFERMEDAD LEVE)	ESTADIO CLÍNICO III (ENFERMEDAD MODERADA)	ESTADIO CLÍNICO IV (ENFERMEDAD SEVERA)
1. Asintomático. 2. Linfadenopatía generalizada persistente.	1. Pérdida de peso leve inexplicable (< 10%). 2. Infecciones recurrentes del tracto respiratorio (sinusitis, tonsilitis, otitis media y faringitis). 3. Herpes zoster. 4. Queratitis angular. 5. Erupción prurítica popular. 6. Dermatitis seborreica. 7. Infecciones fúngicas de las uñas.	1. Pérdida de peso severa inexplicable (> 10%). 2. Diarrea crónica inexplicable > de 1 mes. 3. Fiebre persistente inexplicable > de 1 mes. 4. Candidiasis oral persistente. 5. Leucoplaquia pilosa oral. 6. Tuberculosis pulmonar. 7. Infecciones bacterianas graves (neumonía, empiema, piomiositis, infecciones de huesos y articulaciones, meningitis, bacteriemia). 8. Estomatitis ulcerativa necrotizante aguda, gingivitis o periodontitis.	1. Síndrome de desgaste. 2. Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> . 3. Neumonía bacteriana severa recurrente. 4. Infección por herpes simplex crónico (orolabial, genital o anorectal) de más de un mes de duración o visceral en cualquier sitio. 5. Candidiasis esofágica (o de la traquea, bronquios o pulmones). 6. Tuberculosis extrapulmonar. 7. Sarcoma de Kaposi. 8. Infección por Citomegalovirus (CMV, retinitis o infección de otros órganos). 9. Toxoplasmosis cerebral. 10. Encefalopatía por VIH.

CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LOS ESTADIOS CLÍNICOS PARA LOS PACIENTES CON VIH

ESTADIO CLÍNICO I (ASINTOMÁTICO)	ESTADIO CLÍNICO II (ENFERMEDAD LEVE)	ESTADIO CLÍNICO III (ENFERMEDAD MODERADA)	ESTADIO CLÍNICO IV (ENFERMEDAD SEVERA)
		9. Anemia inexplicada (< 8 g/dl), neutropenia (< 0.5 x 10 <sup>9</sup> /litro) o trombocitopenia crónica (< 50 x 10 <sup>9</sup> /litro).	11. Criptococosis extrapulmonar incluyendo meningitis. 12. Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas. 13. Criptosporidiasis con diarrea > 1 mes. 14. Isosporidiasis con diarrea > 1 mes. 15. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. 16. Peniciliosis. 17. Criptosporidiasis. 18. Isosporidiasis crónica. 19. Micosis diseminada (histoplasmosis extrapulmonar, coccidioidomicosis). 20. Septicemia recurrente (por <i>Salmonella</i> no <i>typhi</i> ). 21. Linfoma (cerebral o de células B, no Hodgkin). 22. Carcinoma cervical invasivo. 23. Leishmaniasis atípica

En los pacientes con clasificación II está recomendado valorar el inicio de tratamiento cuando los linfocitos totales sean menores de 1,200 células/mm<sup>3</sup>.

### 6.3 CARACTERÍSTICAS RELEVANTES DEL RÉGIMEN ANTIRRETROVIRAL PARA LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO DE INICIO

1. Potencia: La potencia está demostrada por una elevada respuesta virológica del régimen empleado. Posee una elevada barrera genética para el desarrollo de resistencia del virus que requiere de varias mutaciones.
2. Efectos colaterales: Buena tolerancia a los retrovirales, pocos efectos colaterales a corto y largo plazo.
3. Potencial para opciones futuras: que permita preservar opciones futuras en caso de falla.
4. Embarazo: sin efectos teratogénicos.
5. Interacciones Medicamentosas que no sean clínicamente significativas.
6. Costo y acceso: asequibles desde el punto de vista económico.
7. Sin dificultades para el apego: simple de administrar; esquema con el menor número de tabletas por día, sin restricciones alimentarias.

### 6.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS ARV

Existen seis grandes grupos de antirretrovirales que comprenden 29 productos comerciales aprobados por la FDA de Estados Unidos de América para el tratamiento de la infección por VIH. Los médicos que utilicen estos fármacos deberán conocer sus características a profundidad:

Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos (ITRAN)

1. Zidovudina (AZT, ZDV)
2. Didanosina (ddI)
3. Zalcitavina (ddC)
4. Estavudina (d4T)
5. Lamivudina (3TC)
6. Abacavir (ABC)
7. Tenofovir (TDF)
8. Emtricitabina (FTC)\*

Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN)

1. Nevirapina (NVP)
2. Delavirdina (DLV)\*
3. Efavirenz (EFV)

### Inhibidores de Proteasa (IP)

1. Saquinavir (SQV)\*
2. Ritonavir (RTV)
3. Indinavir (IDV)
4. Nelfinavir (NFV)
5. Amprenavir (APV)\*
6. Lopinavir (LPV)
7. Atazanavir (ATV)\*
8. Fosamprenavir (FPV)\*
9. Tipranavir (TPV)\*
10. Darunavir (DRV)

### Inhibidores de fusión

1. Enfuvirtide (T-20, ENF) \*

### Antagonista de CCR5

1. Maraviroc (MVC) \*

### Inhibidores de integrasa

1. Raltegravir (RAL) \*

Comercialmente existen diferentes co-formulaciones de varios antirretrovirales que facilitan la adherencia:

1. AZT/3TC\*
2. LPV/RTV\*
3. AZT/3TC/Efavirenz
4. 3TC/ABC
5. TDF/FTC
6. TDF/FTC/EFV
7. 3TC/ABC/EFV

\* No disponibles en el país.



## 6.5 ESQUEMA DE TRATAMIENTO RECOMENDADOS PARA EL INICIO DE LA TAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIH SIN TRATAMIENTO PREVIO.

**TABLA N° 5**  
**Esquemas recomendados**  
**para pacientes sin tratamiento previo**

SITUACIÓN CLÍNICA		PRIMERA ALTERNATIVA	SEGUNDA ALTERNATIVA
CD4>350	CV > 100,000 copias/mL	AZT + 3TC + EFV o NVP TDF + FTC ó 3TC + EFV o NVP	ABC +3TC o FTC + LPV/r o ATV/r o SQV/r o DRV/r ddl + 3TC o FTC + LPV/r o ATV/r o SQV/r o DRV/r
CD4+ 200-350 sin evidencia de enfermedad clínica avanzada		AZT + 3TC + EFV o NVP TDF + FTC o 3TC + EFV o NVP	ABC +3TC + LPV/r o ATV/r o SQV/r o DRV/r ddl + 3TC o FTC + LPV/r o ATV/r o SQV/r o DRV/r
CD4+ < 200 ó evidencia clínica de enfermedad avanzada		AZT + 3TC + LPV/r TDF + FTC + LPV/r	ABC +3TC + EFV o NVP ddl + 3TC + EFV o NVP ABC +3TC + SQV/r o ATV/r o DRV/r ddl + 3TC + SQV/r o ATV/r o DRV/r
En caso de mujeres con potencial reproductivo		AZT + 3TC +LPV/r	AZT + 3TC + NVP* o SQV/r o ATV/r

\*Si los CD4+ son menores de 250 céls. Revisar la necesidad de excluir saquinavir.

Las combinaciones más recomendadas son:

- 2 ITRAN Y 1 ITRNN (primera opción)
- 2 ITRAN Y 1 IP reforzado (segunda opción).  
Se inicia tomando en cuenta el estadio clínico del paciente, conteo de células CD4+ y valores de CV plasmática.

En el paciente asintomático con  $CD4^+ \geq 350$  cels/mL y CV > 100.000 copias/mL, todas las opciones de tratamiento son válidas desde el punto de vista de efectividad para el control de la replicación viral, sin embargo los efectos colaterales asociados a IP hacen más conveniente el empleo de ITRNN.

En casos avanzados (con evidencia clínica o inmunológica de enfermedad avanzada), se recomienda inicio con esquemas de IP reforzados con ritonavir. En todos los demás casos el uso de esquemas ahorradores de IP tiene ciertas ventajas teóricas y la evidencia sugiere mejor apego, menos eventos adversos y eficacia semejante a largo plazo, pero con el inconveniente de una mayor probabilidad de resistencia.

En los pacientes con  $CD4$  mayores de 350 cels/mL, con manifestaciones clínicas de enfermedad o Sida está recomendado iniciar la TAR de manera inmediata, incluyendo siempre en el esquema elegido EFV, excepto en la mujer con potencial reproductivo o embarazada.

Todo esquema de IP se debe potenciar con dosis bajas de ritonavir, excepto el Nelfinavir, lo que favorece el apego y aumenta la potencia del fármaco.

Atazanavir y Saquinavir constituyen una alternativa al empleo de otros IP en personas con dislipidemia (triglicéridos >300 mg/dl, colesterol total >230 mg/dl o colesterol LDL >160 mg/dl).

Recientemente, los Departamentos de Salud y Servicios Humanos de los USA incorporaron darunavir como terapia de elección para los pacientes no experimentados.

## 6.6 COMBINACIONES QUE NO SE DEBEN UTILIZAR

**TABLA N° 6**  
**Regímenes no recomendados**  
**para pacientes sin tratamiento previo**

	FUNDAMENTO	EXCEPCIONES
<b>RÉGIMEN NO RECOMENDADO</b>		
<b>Monoterapia con ITRAN o ITRNN</b>	Rápido desarrollo de resistencia. Actividad antirretroviral inferior cuando se compara con 3 ó más ARVs	Mujer embarazada con CV <1,000 copias/mL pretratamiento, se utiliza monoterapia con ZDV para prevenir la transmisión perinatal del VIH, no para tratamiento de la madre, para quien se prefiere la terapia combinada con 3 o más drogas
<b>Terapia doble con ITRAN</b>	Rápido desarrollo de resistencia. Actividad antirretroviral inferior cuando se compara con 3 ó más ARVs	
<b>Triple régimen de ITRAN</b>	Alta tasa de falla virológica.	
<b>COMPONENTES ANTIRRETROVIRALES NO RECOMENDADOS COMO PARTE DE UN RÉGIMEN DE TRATAMIENTO</b>		
<b>Combinación de dos IP que no incluya ritonavir</b>	Hiperbilirrubinemia potencialmente aditiva.	
<b>Didanosina + estavudina</b>	Alta incidencia de toxicidad: neuropatía periférica, pancreatitis e hiperlactatemia. Reportes de casos severos de acidosis láctica con esteatosis hepática con o sin pancreatitis en mujeres embarazadas	Cuando no están disponibles otras opciones de ARVs y el beneficio sobrepasa el riesgo
<b>Efavirenz en el embarazo o en mujeres con riesgo potencial reproductivo</b>	Teratogénico en primates no humanos	Cuando no están disponibles otras opciones de ARVs y el beneficio sobrepasa el riesgo

<b>Emtricitabina + lamivudina</b>	Perfil de resistencia similar Sin beneficios potenciales	
<b>Iniciar Nevirapina en mujeres vírgenes al tratamiento con CD4 &gt;250 cels/mm3 o en hombres vírgenes al tratamiento con CD4 &gt;400 cels/mm3</b>	Alta incidencia de eventos hepáticos sintomáticos (graves y fatales)	Solo si el beneficio claramente sobrepasa el riesgo
<b>Saquinavir como único IP</b>	Pobre biodisponibilidad oral (4%) Actividad antirretroviral inferior cuando se compara con otros IP	
<b>Estavudina + zidovudina</b>	Efectos antagónicos	

En la actualidad no están recomendadas las siguientes combinaciones:

1. Tres ITRAN (AZT/3TC/ABC) dada su baja potencia para la supresión virológica.
2. Dos ITRAN + NVP. El uso de NVP se recomienda sólo en condiciones especiales, como alteraciones psiquiátricas, trabajo nocturno o intolerancia a EFV. En caso de usarse NVP no se recomienda en mujeres con más de 250 CD4+, ni en hombres con más de 400 CD4+.
3. El ddC no está recomendado por su potencia menor, mayor toxicidad y administración tres veces al día.
4. d4T-ddl por el mayor riesgo de toxicidad mitocondrial, siendo las manifestaciones más graves: pancreatitis, acidosis láctica y neuropatía periférica.
5. La combinación de ZDV-ddl favorece el desarrollo de mutaciones asociadas a análogos timidínicos (TAM), las cuales confieren resistencia cruzada a todo el grupo de ITRAN.
6. TFV en combinación con ddl y ABC por interacciones desfavorables que conducen a falla inmunológica y/o virológica.
7. Delavirdina por su baja potencia.
8. RTV solo a dosis terapéuticas, debido a su pobre tolerancia, efectos colaterales e interacciones medicamentosas.
9. NFV debido a la presencia de agentes contaminantes en el excipiente se ha dejado de producir temporalmente para América Latina, sin embargo existe una tendencia a dejar de emplearlo en el área por el riesgo de toxicidad incrementada.
10. No recomendados para terapia inicial con IP: DRV, SQV (no reforzado), TPV.
11. No se recomienda el uso de T-20 en tratamiento inicial por falta de evidencia clínica, su forma de administración subcutánea y su elevado costo.

## 6.7 CRITERIOS DE CAMBIO DE TRATAMIENTO POR FALLA VIROLÓGICA AL PRIMERO Y SEGUNDO ESQUEMA

La falla al tratamiento se define como respuesta subóptima al tratamiento antirretroviral. La falla al tratamiento se asocia frecuentemente a falla virológica, falla inmunológica y/o progresión clínica.

Considerando las características de la historia natural de la enfermedad y el comportamiento del VIH, la falla al tratamiento debe ser anticipada, como parte de las estrategias de la TAR a largo plazo. Es de suma importancia definir el motivo de cambio de tratamiento.

Se define como falla virológica:

1. Paciente en tratamiento antirretroviral que logró supresión virológica completa (<50 copias/ml) y que presenta un aumento constante de la CV confirmado con dos determinaciones mayores de 1,000 con un lapso no mayor de ocho semanas.
2. Paciente en TAR durante seis meses, período durante el cual no se alcanzó una supresión virológica menor de 400 copias/ml.
3. Paciente en TAR por doce meses, período durante el cual no alcanzó una supresión virológica completa (<50 copias/ml).

Se define como falla inmunológica:

Incapacidad de alcanzar y mantener una respuesta adecuada de los CD4+ a pesar de supresión virológica, en ausencia de otra infección o factores concomitantes que expliquen dicha disminución. Para la falla inmunológica se deben evaluar e investigar: la medicación actual del paciente, las coinfecciones no tratadas y otras condiciones médicas concomitantes. No existe consenso sobre como y cuando tratar la falla inmunológica.

Muchos factores están asociados con un riesgo elevado de falla al tratamiento:

- Factores basales del paciente:
  - o Inicio temprano de la terapia, en el cual se utilizó un régimen poco potente o drogas antirretrovirales mal toleradas.
  - o Carga viral pretratamiento o basal elevada.
  - o Conteo de CD4+ bajo, pretratamiento o nadir de los CD4+.
  - o Diagnóstico previo de SIDA.
  - o Comorbilidades (e.g., depresión, uso activo de sustancias).
  - o Virus resistentes.
  - o Falla previa al tratamiento, con desarrollo de resistencia a drogas o resistencia cruzada.
- Mala adherencia a los medicamentos e inasistencia a sus citas médicas.
- Toxicidad y reacciones adversas medicamentosas.
- Farmacocinética subóptima (absorción, metabolismo y/o penetración en el reservorio variables, interacciones adversas con otras drogas concomitantes).
- Potencia subóptima del régimen antirretroviral.

Una vez establecida la causa, existen diversas estrategias de cambio de TAR:

**Sustitución:** Consiste en el cambio único de un componente del esquema ARV establecido por toxicidad específica, conservando el resto del esquema sin modificaciones.

**Intensificación:** Es una estrategia cada vez menos utilizada debido a la necesidad de realizar CV frecuentes. Consiste en adicionar un fármaco al esquema ARV previo. Deberá considerarse únicamente cuando se quiera potenciar el efecto del esquema recibido y no exista evidencia de resistencia a los ARV (falla virológica temprana < de 6 meses, con CV <10,000 copias/ml) o problemas de apego. Es válida sólo en aquellos casos que se necesite reforzar un IP con ritonavir.

**Cambio Total:** Cuando existe falla virológica, clínica o inmunológica sostenida. No existe mucha información que defina cuál o cuáles son los esquemas más recomendables cuando ha fallado un esquema, la mayor parte de los cambios se basan en los siguientes principios:

1. Cambio total de esquema por nuevos fármacos ARV.
2. Incrementar la potencia del esquema.
3. No usar medicamentos con resistencia cruzada.

Antes de cualquier cambio total es importante valorar lo siguiente:

1. Mal apego (Adherencia).
2. Reacciones adversas.
3. Interacciones medicamentosas.
4. Inadecuada dosificación de los fármacos utilizados.
5. Aumento transitorio de la CV mayor de 50 y menor de 1,000 copias (viral blips).

Se conoce como aumento transitorio o blips a las elevaciones transitorias de la CV que oscilan entre 50 y 1,000 copias/ml, durante la TAR, sin factores contribuyentes conocidos como interacciones medicamentosas, pobre apego, enfermedades coexistentes o vacunaciones recientes, que posteriormente y sin ninguna acción retornan a cifras indetectables por debajo de 50 copias/ml. Su ocurrencia no es predictor de falla virológica y desarrollo de resistencia por lo que no se requieren cambios en el tratamiento antirretroviral.

## 6.8 CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA SECUENCIACION DE LA TAR

Para la secuenciación del tratamiento de rescate es importante tomar en consideración los siguientes elementos:

1. Cambiar siempre a un esquema que incluya al menos dos y de preferencia tres nuevos medicamentos activos.
2. Cambiar a una clase específica de ARV a la que el paciente no haya sido expuesto previamente, así como a fármacos ante los cuales es poco factible que exista resistencia cruzada.

3. Efectuar el cambio tempranamente con CV bajas (1,000 a 10,000), por la mayor probabilidad de acumulación de mutaciones de resistencia y de resistencia cruzada a nuevos medicamentos de una misma familia.
4. En casos de una elección difícil del esquema de rescate se deben realizar ensayos de resistencia.

### Secuenciación de análogos nucleósidos

Uno de los problemas de la secuenciación de dos ITRAN es el alto grado de resistencia cruzada. Se recomienda cambiar siempre a dos nuevos ITRAN no utilizados previamente. En personas que fallan a ZDV y 3TC se sugiere como una opción cambiar a ABC con ddl. La combinación d4T + ddl es poco recomendada por su toxicidad. Otras opciones se muestran en la siguiente tabla.

**TABLA N° 7**  
**Cambios de esquema**  
**recomendados basados en ITRAN**

ESQUEMA ACTUAL (En Falla)	PRIMERA ALTERNATIVA	OTRAS ALTERNATIVAS
AZT + 3TC o FTC	TDF + ABC	TDF + ddl**
TDF + 3TC o FTC	AZT + ABC	AZT + ddl, ddl + ABC*
ABC + 3TC o FTC	TDF + AZT*	AZT + ddl
ddl + 3TC o FTC	TDF + AZT*	TDF + ABC*
AZT + ddl	TDF + 3TC o FTC	ABC + 3TC o FTC
AZT + ABC	TDF + 3TC o FTC	ddl + 3TC o FTC
d4T + ABC	TDF + 3TC o FTC	TDF + ddl**
d4T + 3TC	TDF + ABC	ABC + ddl*
d4T + ddl	TDF + 3TC o FTC	ABC + 3TC o FTC

\* La eficacia de estas combinaciones no ha sido comprobada ampliamente en ensayos clínicos. \*\* La combinación TDF y ddl se asocia a una respuesta limitada o ausente de CD4+ por lo que solo debe ser usada cuando no existan otras opciones. Se debe reducir la dosis de ddl a 250 mg al día.

### Secuenciación de no nucleósidos

Debido a que los ITRNN poseen baja barrera para el desarrollo de resistencia es esperado que al fallar uno de ellos, se produzca resistencia cruzada a todos los demás miembros del grupo. Se recomienda cambiar a inhibidores de proteasa reforzados.

## Secuenciación de inhibidores de proteasas

Para la secuenciación con un IP es necesario tomar en cuenta los siguientes elementos:

1. Es posible secuenciarlos con otros IP, pero es importante asegurar su potencia, reforzándolos con ritonavir a dosis bajas.
2. En los casos en que el paciente recibe LPV/r no existe información sobre que esquema se debe utilizar, por lo tanto es recomendable hacer pruebas de resistencia cuando se enfrente esta situación.
3. No es recomendable hacer cambios de esquema triple con IP a uno nuevo con 3 ITRAN, o dos nuevos ITRAN y un ITRNN.
4. La utilización de un IP con barrera genética elevada como Lopinavir/ritonavir, Tipranavir y Darunavir, aumenta su posibilidad de éxito en tratamientos de rescate.
5. En el caso de falla a ATV/r se recomienda secuenciar con LPV/r o SQV/r.
6. Cuando hay falla a IDV o SQV con o sin Ritonavir, se recomienda usar LPV/r.
7. En el caso de falla a NFV se recomienda como primera opción el uso de ATV/r, o LPV/r o SQV/r.
8. En general se prefiere LPV/r en casos con falla tardía y CD4 menores de 100 células/mm<sup>3</sup>, mientras que ATV/r se recomienda en casos en donde hay alteraciones metabólicas y cuando se necesita mayor simplificación.
9. La información disponible con respecto a FPV/r es escasa, pero demuestra una eficacia similar a LPV/r en tratamiento de rescate.

### Secuenciación de tres ITRAN

En la actualidad ya no se recomienda hacer secuenciación con tres análogos nucleósidos. Una vez corroborada la falla virológica, se debe cambiar lo más pronto posible el esquema, por el riesgo de rápido desarrollo de resistencia cruzada. Se recomienda cambiar a dos nucleósidos no utilizados previamente y un IP reforzado.

Los esquemas propuestos del tercer componente en caso de fallo virológico al esquema ARV previo se muestran en la siguiente tabla.

**TABLA N° 8**  
**Cambio propuesto del tercer**  
**componente ante fallo del esquema antirretroviral**

ESQUEMA INICIAL	ESQUEMA DE RESCATE
<b>ESQUEMA INICIAL CON 2 ITRAN Y 1 ITRNN</b>	
2 ITRAN + EFV ó NVP	2 nuevos ITRAN* + ATV/r ó LPV/r <sup>A</sup> ó SQV/r
<b>ESQUEMA INICIAL CON 2 ITRAN Y 1 IP ó IP/r</b>	
2 ITRAN + ATV/r ó FOS/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r
2 ITRAN + ATV/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r



2 ITRAN + IDV/r ó SQV/r	2 nuevos ITRAN* + LPV/r
2 ITRAN LPV/r	2 nuevos ITRAN* con DRV/r o TPV/r
2 ITRAN + NFV	2 nuevos ITRAN* + LPV/r ó DRV/r ó TPV/r de preferencia con genotipo
<b>ESQUEMA INICIAL CON TRIPLE NUCLEOSIDO</b>	
AZT– 3TC– ABC	TDF/ddI + ATV/r ó LPV/r ó SQV/r +/- EFV**
Otras combinaciones de 3 ITRAN	2 nuevos ITRAN* + ATV/r ó LPV/r ó SQV/r +/- EFV**

\*Seleccionado de acuerdo a la sugerencia en tabla N° 5. \*\*Se sugiere adicionar EFV en caso de falla prolongada (mayor de 6 meses) al triple ITRAN.

## 6.9 CRITERIOS DE CAMBIO POR FALLA A MÚLTIPLES ESQUEMAS

Se define como falla múltiple cuando existe evidencia de resistencia a por lo menos un ARV de cada una de las clases (ITRAN, ITRNN e IP).

En los pacientes con falla a múltiples esquemas se recomienda lo siguiente:

1. Manejarlo en un servicio especializado.
2. Realizar un ensayo de resistencia para elegir el esquema de rescate.
3. Tratar de utilizar los IP con mayor actividad en contra de virus resistentes: LPV/r, FPV/r, TPV/r y DRV/r.
4. El uso del inhibidor de la fusión Enfuvirtida (T-20) puede ser útil, cuando se cumple lo siguiente: falla a tres clases de ARV, ensayo de resistencia que sugiera actividad para algún IP y/o actividad residual de al menos un ITRAN.
5. Debe evitarse el uso de Enfuvirtida cuando no existe actividad de al menos otro antirretroviral.
6. Cuando el paciente no tiene opciones terapéuticas (por resistencia) la continuación de la TAR ha demostrado beneficio clínico (disminución de infecciones oportunistas y mortalidad) en comparación con la suspensión.
7. Otras drogas que han sido recientemente introducidas son: maraviroc (antagonista de CCR5) y raltegravir (inhibidor de integrasa). Ambos fármacos son útiles en esquemas de rescate y deben utilizarse solamente con pruebas de tropismo y resistencia (genotipo). Por su costo es poco probable disponer de ellos a corto plazo.

En las tablas 9a, 9b, 9c, 10, 11a, 11b y 12 se describen las principales características farmacológicas de los antirretrovirales disponibles en Nicaragua, de acuerdo a su mecanismo de acción.

**TABLA N° 9 a**  
**Características de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos (ITRAN)**

Nombre Genérico	Zidovudina AZT	Lamivudina 3TC	Didanosina ddl EC (capa entérica)	Estavudina d4T
Presentación	Cáps. 100 y 300 mg	Tab. 150 mg	Tab. 250 y 400 mg	Cáps. 30 y 40 mg
Dosis	250 ó 300 mg BID	150 mg BID	> 60 Kg 400 mg ID, < 60 kg 250 mg ID	> 60 Kg 40 mg BID, < 60 Kg 30 mg BID
Biodisponibilidad	60 %	86 %	30–40 %	86 %
Eliminación	Renal	Renal	Renal 50%	Renal 50%

\*25% en ayuno y 39% con alimentos grasos

**TABLA N° 9 b**  
**Características de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos (ITRAN)**

Nombre Genérico	Abacavir ABC	Tenofovir TFV	Emtricitabina FTC
Presentación	Tab. 300 y 600 mg	Tab. 300 mg	Caps 200 mg
Dosis	300mg BID	300 mg ID	200 mg ID
Biodisponibilidad	83 %	25-39%*	93%
Eliminación	Renal 75%	Renal	Renal

**TABLA N° 9 c**  
**Características de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos combinados (ITRAN)**

Nombre Genérico	Lamivudina + Zidovudina	Abacavir + Lamivudina	Tenofovir + Emtricitabina	Zidovudina + Lamivudina + Abacavir
Presentación	Tab. 150/300 mg	Tab. 600/300 mg	Ta 300/200 mg	Tab 300/150/300 mg
Dosis	150/300mg BID	600/300 mg ID	300/200 mg ID	300/150/300 mg BID

**TABLA N° 10**  
**Características de los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido (ITRNN)**

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
Presentación	Tab. 200 mg	Tab. 200 y 600 mg
Dosis	200 mg BID*	600 mg ID
Biodisponibilidad	> 90%	42%
Eliminación	80% orina, 10% en heces fecales	14-34% en orina 16-61% en heces

\*200 mg ID durante los primeros 14 días, con el propósito de observar si se presentan efectos colaterales adversos severos, en caso de no presentarse en el día 15 se continua el tratamiento con 200mg BID.

**TABLA N° 11 a**  
**Características de los inhibidores de proteasa (IP)**

Nombre genérico	Atazanavir	Darunavir	Fosamprenavir	Indinavir
Presentación	Cáps. 150 mg	Tab. 300 mg	Tab. 700 mg	Cáps. 400 mg
Dosis	300 mg + 100 mg de Ritonavir ID	600 mg BID +100 mg de ritonavir BID	700 mg BID + 100 mg de Ritonavir BID	800 mg c/12 hrs BID + 100 mg de ritonavir BID
Biodisponibilidad	No establecida	37% solo, 82% con ritonavir	No determinada	65 %
Metabolismo	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450

**TABLA N° 11 b**  
**Características de los inhibidores de proteasa (IP)**

Nombre genérico	Ritonavir	Nelfinavir	Lopinavir/ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
Presentación	Cáps. 100 mg	Tab. 250 mg	Caps. 133.3 ó 200 mg de lopinavir y 33.3 ó 50 mg de ritonavir	Caps. 500 mg	Tab. 250 mg
Dosis	Solo usado como refuerzo de otros IP	1250 mg BID	400 mg lopinavir y 100 mg ritonavir BID	1,000 mg de saquinavir BID + 100 mg de Ritonavir BID	500 mg de tipranavir BID + 200 mg de ritonavir BID
Biodisponibilidad	No establecida	20-80%	No determinada	4% errática cuando se toma sin reforzamiento	No determinada
Metabolismo	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450

**TABLA N° 12**  
**Características de los inhibidores de fusión, antagonistas de ccr5 y de integrasas**

Nombre genérico	T-20	Maraviroc	Raltegravir
Presentación	Ampolla 90 mg/ml	Tab. 150 y 300 mg	Tab. 400 mg
Dosis	90 mg sc BID	150 mg BID con inhibidores potentes de CYP3A, incluyendo IPs (excepto TPV/RTV) 300 mg BID con ITRAN, T-20,TRV/RTV, NVP y otras drogas no inhibidoras potentes de CYP3A 600 mg BID con inductores de CYP3A, incluyendo EFV, rifampicina, etc.	400 mg BID
Biodisponibilidad	84.3% SC, comparado con IV	23% para dosis de 100 mg y 33% para 300 mg	No determinada
Metabolismo	Catabolismo a sus aminoácidos constituyentes, con posterior reciclaje	Citocromo P450	Glucoronización

## 6.10 EFECTOS ADVERSOS

Este factor debe fundamentalmente tomarse en cuenta en el seguimiento de los pacientes, a los que se les debe informar de los riesgos potenciales del tratamiento con ARV. Las complicaciones asociadas a la TAR las podemos dividir en complicaciones a corto plazo y a largo plazo.

Entre los primeros están la toxicidad hepática, la pancreatitis y la acidosis láctica y entre los efectos a largo plazo podemos encontrar la redistribución grasa corporal, así como las anomalías del colesterol y/o los triglicéridos. Estas alteraciones pueden ocurrir tanto en pacientes tratados con IP como en aquellos manejados con otro tipo de ARV.

Otros trastornos reportados en la literatura incluyen: erupciones cutáneas, neuropatía periférica, trastornos gastrointestinales, anemia, neutropenia y diabetes. A continuación se hará una breve descripción de los efectos más frecuentemente descritos en los pacientes con TAR, iniciando por las reacciones que ponen en peligro la vida del paciente.

### Toxicidad hepática.

La toxicidad hepática es la complicación más frecuente, debida a múltiples causas, como la coinfección con virus hepatotrópicos, la ingesta de otros medicamentos, trastornos metabólicos, degeneración grasa, enfermedades oportunistas o neoplasias. De los tres ITRNN el que más se asocia a casos graves es la Nevirapina. Esta reacción es más común en mujeres embarazadas con CD4 >250/dl y hombres con CD4 >400/dl. La hiperbilirrubinemia indirecta asociada con IDV y el ATV no se asocia a daño hepático ni requiere modificación del tratamiento.

### Acidosis láctica.

La acidosis láctica se ha relacionado al uso de Zidovudina y en especial, la combinación de Estavudina + Didanosina, con mortalidad mayor del 55%. Los ARV más relacionados con la acidosis láctica son: ddC, ddI, d4T, 3TC, ABC, TDF. Se caracteriza por polipnea, dolor abdominal, mialgias, fatiga generalizada, debilidad neuromuscular y síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, anorexia y pérdida inexplicable de peso, además choque, aumento de enzimas hepáticas, incluida la lactato deshidrogenasa y aumento del ácido láctico. El manejo consiste en suspender inmediatamente el fármaco y valorar su ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

### Pancreatitis.

La pancreatitis aguda es una complicación grave asociada al uso de ITRAN, especialmente con Zalcitabina, Didanosina y Estavudina. Un nivel elevado de triglicéridos puede dar lugar a pancreatitis y asociarse con acidosis láctica. Al reiniciar el tratamiento ARV se deben evitar los fármacos asociados con toxicidad mitocondrial. El manejo de la pancreatitis es igual al del paciente inmunocompetente.

## Reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad representan del 5 al 10% de todas las reacciones tóxicas medicamentosas. La reacción de hipersensibilidad aguda asociada con el Abacavir se presenta en 5-8% de los pacientes, habitualmente en las primeras seis semanas de tratamiento y se caracterizan por fiebre, erupción cutánea y síntomas sistémicos y gastrointestinales. La reexposición al fármaco se asocia con una reacción severa potencialmente mortal.

El riesgo de esta reacción se puede reducir sustancialmente al realizar la prueba de detección del HLA B\*5701 previo al inicio del tratamiento. Esta prueba tiene un elevado valor predictivo negativo y es altamente sensible, de manera que abacavir no debe ser administrada en aquellos pacientes que den positivos a la prueba y los que resulten negativos es poco probable que experimente HSR, pero deben ser advertidos de los síntomas de la reacción.

En la región Latinoamericana se ha observado una frecuencia de HLA B\*5701 menor del 5%, por otro lado, la prueba es costosa y aún no está disponible para la mayoría de países del área, por lo que los expertos no recomiendan la realización rutinaria de la prueba para iniciar abacavir.

## Mielosupresión.

La Zidovudina puede asociarse con supresión medular, que se manifiesta en las primeras semanas de uso del fármaco; se presenta como anemia severa o leucopenia grave. Esta complicación se maneja sustituyendo la Zidovudina con Estavudina, Abacavir o Tenofovir.

## Dislipidemias.

Los ITRNN y los IP, se asocian con el aumento de triglicéridos y colesterol-LDL, y disminución de colesterol HDL. El tratamiento de esta complicación consiste en la sustitución del IP por fármacos que no tengan efectos sobre los lípidos (ITRNN o Atazanavir). En caso de utilizar hipocolesterolemiantes, las estatinas que pueden usarse porque no tienen interacciones farmacológicas significativas con los IP son la pravastatina como droga de elección y la atorvastatina. La hipertrigliceridemia >500 mg/dl requiere manejo farmacológico con fibratos (fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo).

## Resistencia a la insulina/diabetes.

Se presenta en más de 30% de las personas tratadas con IP y se asocia a un incremento de los ácidos grasos, que contribuye a lipodistrofia. La aparición de diabetes se ha observado en 1 a 11% de las personas con tratamiento ARV a base de IP. Se presenta después de algunos meses de tratamiento, frecuentemente después de dos. El tratamiento consiste en sustituir el IP por un ITRNN y manejo de la hiperglucemia con hipoglucemiantes orales o insulina.

### Nefrotoxicidad.

Los fármacos que se asocian a nefrotoxicidad son el Indinavir y el Tenofovir. Se presenta en los primeros meses de tratamiento y es reversible al suspender el agente. La toxicidad renal por Indinavir se expresa con nefrolitiasis y daño tubulointersticial y la de Tenofovir con daño tubulointersticial, acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi. No se recomienda el uso de Tenofovir en pacientes con creatinina  $>1.3$  y depuración menor de 80 ml/min.

### Osteopenia y osteoporosis.

Se ha descrito una frecuencia de entre 20 y 50% en pacientes bajo tratamiento antirretroviral. Algunos autores han encontrado relación entre osteopenia y osteoporosis con el uso de IP. Por otra parte, la TAR parece estar asociado a un aumento en el recambio óseo, así también la propia infección por el VIH podría tener una acción directa debido al efecto de ciertas citocinas mediadas por los linfocitos T activados. El tratamiento es igual al de la población general.

### Osteonecrosis.

Se ha sugerido que la alteración del metabolismo lipídico podría ser la causa de la oclusión vascular; se ha asociado el uso de los IP con un mayor riesgo de necrosis avascular, la cual se presenta en articulaciones coxofemorales y requiere tratamiento quirúrgico con reemplazo de la articulación.

### Efectos sobre el sistema nervioso central.

El Efavirenz se asocia con una serie de manifestaciones neurológicas que aparecen en las primeras semanas de tratamiento. Se caracterizan por insomnio, somnolencia, dificultad para concentrarse, sueños anormales y depresión. Los síntomas desaparecen gradualmente después de dos a cuatro semanas. Si el efecto persiste debe razonarse la suspensión o sustitución de este fármaco.

### Distribución anormal de la grasa corporal.

Se asocia al uso prolongado de ARV. Es de instalación lenta y a largo plazo. La lipoatrofia se presenta como pérdida de grasa facial (carrillos y mejillas) y de las extremidades, en las cuales aparecen trayectos venosos prominentes. Está asociada al uso prolongado de análogos timidínicos (Estavudina y Zidovudina). Se debe sustituir el ITRAN responsable por alguno con poco efecto en lipoatrofia, como Abacavir o Tenofovir.

La lipohipertrofia cursa con acumulación de grasa visceral en el abdomen y está asociada con el uso prolongado de IP. La lipohipertrofia se asocia a resistencia a insulina más que la lipoatrofia. Ambas pueden coexistir (lipoatrofia y lipohipertrofia), presentándose asociadas a efectos metabólicos (diabetes e hiperlipidemia), por un efecto combinado de ITRAN e IP.

## Intolerancia gastrointestinal.

La diarrea es una manifestación asociada al uso de Nelfinavir y menos frecuentemente con Lopinavir/ritonavir. Las náuseas y los vómitos son síntomas que aparecen con prácticamente todos los ARV, pero especialmente con la Zidovudina y los IP. Aunque son síntomas benignos, su presencia está asociada con mal apego a tratamiento.

## Neuropatía periférica.

Se asocia al uso prolongado de algunos ITRAN, como la Zalcitabina, la Didanosina y la Estavudina. Puede limitar el apego adecuado al tratamiento, y en ocasiones resulta incapacitante. Se presenta como hipoestesia en los pies, seguido de dolor ardoroso. El manejo consiste en sustitución del fármaco responsable y, en caso necesario, el uso de gabapentina, antidepresivos tricíclicos y opiáceos.

En las tablas 13, 14, 15 y 16, 17 se resumen los principales efectos adversos de los ARV.

**TABLA N° 13**  
**Principales efectos adversos de los análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa**

FÁRMACO	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS
Abacavir	Hipersensibilidad: fiebre, erupción, síntomas gastrointestinales, disnea (no reiniciar si se ha suspendido por hipersensibilidad)
Didanosina	Pancreatitis, neuropatía periférica, intolerancia gastrointestinal, acidosis láctica
Emtricitabina	Mínima, hiperpigmentación o decoloración de la piel, acidosis láctica
Lamivudina	Mínima, acidosis láctica, reactivación de hepatitis B si se descontinúa.
Estavudina	Neuropatía periférica, pancreatitis, hiperlipidemia, acidosis láctica, lipodistrofia, debilidad neuromuscular progresiva rápidamente ascendente (rara)
Tenofovir	Astenia, cefalea, intolerancia gastrointestinal, síndrome de Fanconi, insuficiencia renal, reactivación de hepatitis B si se descontinúa, acidosis láctica
Zidovudina	Anemia, neutropenia, cefalea, astenia, intolerancia gastrointestinal. acidosis láctica, lipoatrofia



**TABLA N° 14**  
**Principales efectos adversos de los inhibidores**  
**no nucleosidos de la transcriptasa reversa**

FÁRMACO	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS
Delavirdina (no en uso)	Erupción cutánea, aumento de las transaminasas, cefalea
Efavirenz (no debe usarse en el Primer trimestre del Embarazo)	<u>Efectos al Sistema Nervioso Central</u> (en las primeras 2-3 semanas): sueños anormales, mareos, confusión, dificultad para concentrarse y otros. Erupción cutánea, aumento de transaminasas, resultado falso positivo a prueba de cannabinoides.
Nevirapina	Erupción cutánea, aumento de las transaminasas, necrosis hepática (especialmente en mujeres con CD4>250 cél/mm <sup>3</sup> )

**TABLA N° 15**  
**Principales efectos adversos**  
**de los inhibidores de proteasa**

FÁRMACO	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS
Atazanavir	Hiperbilirrubinemia indirecta (benigna), Aumento de las transaminasas, prolongación del QTc y PR, redistribución de la grasa*
Darunavir	Erupción cutánea, intolerancia gastrointestinal, aumento de transaminasas, redistribución de grasas, hiperlipidemia, hiperglicemia*
Fosamprenavir	Erupción cutánea, aumento de transaminasas, intolerancia gastrointestinal, hepatitis, redistribución de la grasa, hiperglicemia
Indinavir	Intolerancia gastrointestinal, nefrolitiasis, Aumento de las transaminasas, hiperbilirrubinemia indirecta (benigna), paroniquia, redistribución de la grasa, hiperglicemia, cefalea, astenia, visión borrosa, paladar metálico, alopecia, anemia hemolítica..
Lopinavir/Ritonavir	Intolerancia gastrointestinal (diarrea), astenia, aumento de transaminasas, astenia, redistribución de grasas, hiperglicemia*
Nelfinavir	Diarrea, elevación de las transaminasas*
Ritonavir	Intolerancia gastrointestinal, parestesias, aumento de las transaminasas, astenia, hepatitis, alteración del paladar*
Saquinavir	Intolerancia gastrointestinal, cefalea, aumento de transaminasas*

FÁRMACO	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS
Tipranavir	Hepatitis severa, aumento de transaminasas, erupción cutánea (precaución en alérgicos a sulfas), intolerancia gastrointestinal, sangrado intracraneal (raro)*

\*Efectos de clase: lipodistrofia con hiperglicemia, redistribución de la grasa, hiperlipidemia y posible aumento de sangrado en pacientes hemofílicos. El Atazanavir no causa hiperlipidemia.

**TABLA N° 16**  
**Principales efectos adversos**  
**de los inhibidores de la fusión**

FÁRMACO	EFECTOS ADVERSOS
Enfuvirtide	Nódulos en el sitio de inyección, Neumonía bacteriana
Maraviroc	Dolor, abdominal, tos, mareos, síntomas músculo-esqueléticos, pirexia, infecciones del tracto respiratorio superior, hepatotoxicidad, hipotensión ortostática

**TABLA N° 17**  
**Principales efectos adversos**  
**de los inhibidores de la integrasa**

FÁRMACO	EFECTOS ADVERSOS
Raltegravir	Náuseas, cefalea, diarrea, pirexia, elevación de CPK

## 6.11 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MÁS IMPORTANTES.

Al prescribir la TAR deben tomarse en consideración tanto las interacciones entre los mismos ARV como las de otros medicamentos utilizados en la práctica clínica cotidiana. Mucho de los fármacos recomendados son sustratos del citocromo P450 actuando ya sea como inhibidores competitivos o como inductores enzimáticos.

Algunos fármacos no ARV empleados con relativa frecuencia en las personas con VIH están involucrados en interacciones mediadas por citocromo P450, tales como rifampicina, rifabutina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, claritromicina, eritromicina y otros.

La administración combinada de algunos ARV puede aprovechar las interacciones fármaco-cinéticas por los beneficios que aportan a la biodisponibilidad de los mismos (IP reforzados).

Deberán evitarse algunos agentes que provocan interacciones potencialmente peligrosas como el astemizol, terfenadina, cisapride, ergotaminas y benzodiazepinas de larga duración.

En las tablas 18a, 18b, 19, 20 y 21 se resumen las principales interacciones medicamentosas de las ARV.

**TABLA N° 18 a**  
**Principales interacciones medicamentosas de los IP**

DROGA AFECTADA	INDINAVIR (IDV)	RITONAVIR (RTV)	LOPINAVIR (LPV)	NELFINAVIR (NFV)
Ketoconazol	Niveles: IDV ↑ 68%. Dosis: IDV 600 mg tid.	Niveles: ketoconazol ↑ 3X. Dosis: Usar con precaución, no exceder 200 mg ketoconazol diario	Niveles: LPV ↑ 31% Keto ↑ 44%. Dosis: estándar	No es necesario ajustar de dosis
Voriconazol	Niveles: sin cambios significativos en AUC de azoles o IDV (sujetos sanos). Dosis: estándar	No datos, pero potencial para inhibición bidireccional entre voriconazol y IP, monitorizar por toxicidad	No datos, pero potencial para inhibición bidireccional entre voriconazol e IP, monitorizar por toxicidad	No datos, pero potencial para inhibición bidireccional entre voriconazol e IP, monitorizar por toxicidad
Rifampicina	Niveles: IDV (no reforzado) ↓ 89%. IDV (boosted) ↓ 87%. Contraindicado	Niveles: RTV ↓ 35%. Dosis: No cambios. Posible aumento de toxicidad hepática. Co-administración puede conducir a pérdida de respuesta virológica si RTV es único IP. Considerar agentes antimicobacterianos alternativos, como rifabutina	Niveles: AUC ↓ 82% No cambios en AUC de rifampicina. No se debe coadministrar	Niveles: NFV ↓ 82%. No se debe coadministrar

DROGA AFECTADA	INDINAVIR (IDV)	RITONAVIR (RTV)	LOPINAVIR (LPV)	NELFINAVIR (NFV)
Rifabutin	Niveles: IDV ↓ 32%. Rifabutin ↑ 2X. Dosis: ↓ rifabutin a 150 mg qd o 300 mg 3x/sem. IDV 1000 mg TID si RTV reforzado, usar dosis de rifabutin recomendada para co-administración con RTV; continuar dosis actual de IDV reforzado	Niveles: Rifabutin ↑ 4X. Dosis: ↓ rifabutin a 150 mg qd o dosis 3x por sem. RTV: Mantener dosis actual si es único IP o parte de régimen reforzado	Niveles: LPV AUC ↓ 15%. Rifabutin ↑ 193%. Dosis: No cambios en dosis de LPV; disminuir rifabutin a 150 mg qd o 300 mg 3x/sem. Si RTV reforzado, usar dosis de rifabutin recomendadas para co-administración con RTV; continuar con dosis actual de LPV reforzado	Niveles: NFV ↓ 32%. Rifabutin ↑ 2X. Dosis: ↓ rifabutin a 150 mg qd ó 300 mg 3x/sem. ↑ dosis NFV a 1000 mg tid
Claritromicina	Niveles: Claritromicina ↑ 53%. No ajustar dosis	Niveles: Claritromicina ↑ 77%. Dosis: Ajustar dosis de claritromicina por daño renal moderado a severo	Niveles: LPV AUC ↑ 18%. No cambios en AUC de claritromicina AUC. No ajustar dosis	Sin datos
Anticonceptivos orales	Niveles: Noretindrona ↑ 26%. Etinilestradiol ↑ 24%. No ajustar dosis	Niveles: Etinil estradiol ↓ 40%. Usar métodos alternativos	Niveles: ↑ niveles de etinil estradiol y noretindrona; Niveles de LPV ↓ 20%. No coadministrar; se recomiendan métodos alternativos	Niveles: Noretindrona ↓ 18%. Etinil estradiol ↓ 47%. Usar métodos adicionales o alternativos

DROGA AFECTADA	INDINAVIR (IDV)	RITONAVIR (RTV)	LOPINAVIR (LPV)	NELFINAVIR (NFV)
Simvastatina Lovastatin	Niveles: Potencial para gran incremento en niveles de estatinas. Evitar uso concomitante	Niveles: Potencial para gran incremento en niveles de estatinas. Evitar uso concomitante	Niveles: Potencial para gran incremento en niveles de estatinas. Evitar uso concomitante	Evitar uso concomitante AUC de Simvastatina ↑ 505% - no recomendado. Potencial para gran incremento en niveles de AUC de Lovastatina AUC - no recomendado
Atorvastatina	Niveles: potencial para gran incremento en AUC. Usar la dosis más baja posible	Niveles: 450% ↑ cuando se administra con SQV/ RTV. Usar la dosis más baja posible	ATO AUC ↑ 150%. Dosis máxima de ATO de 20 mg/ día; usar con monitoreo cuidadoso, considerar agents alternativos	Atorvastatina AUC ↑ 74% - usar dosis más baja posible
Pravastatina	Sin datos	Niveles: 50% ↓ con SQV/ RTV. No es necesario ajustar dosis	Sin datos	Sin datos
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Carbamazepina ↓ AUC IDV. Considerar agentes alternativos.	Carbamazepina: ↑ niveles séricos cuando se co-administra con RTV. Usar con precaución. Monitorear niveles de anticonvulsantes	Desconocido, pero puede disminuir sustancialmente los niveles de LPV. Monitorear niveles de anticonvulsantes y respuesta virológica	Desconocido, pero puede disminuir sustancialmente los niveles de LPV. Monitorear niveles de anticonvulsantes y respuesta virológica

DROGA AFECTADA	INDINAVIR (IDV)	RITONAVIR (RTV)	LOPINAVIR (LPV)	NELFINAVIR (NFV)
Sildenafil	AUC de Sildenafil AUC ↑ 3 veces. Usar cuidadosamente. Comenzar con dosis reducida de 25 mg cada 48 horas y monitorear por efectos adversos	AUC de Sildenafil ↑ 11 veces. Usar cuidadosamente. Comenzar con dosis reducida de 25 mg cada 48 horas y monitorear por efectos adversos	AUC de Sildenafil ↑ 2-11 veces. Usar cuidadosamente. Comenzar con dosis reducida de 25 mg cada 48 horas y monitorear por efectos adversos	AUC de Sildenafil ↑ 2-11 veces. Usar cuidadosamente. Comenzar con dosis reducida de 25 mg cada 48 horas y monitorear por efectos adversos
Vardenafil	AUC de Vardenafil AUC ↑ 16 veces. AUC de IDV (no reforzado) ↓ 30%. Dosis: Considerar Sildenafil en vez de vardenafil si IDV no reforzado. No exceder 2.5 mg de vardenafil en 72 horas si se administra con RTV	AUC de Vardenafil ↑ 49 veces. AUC de RTV ↓ 20%. Dosis: Vardenafil: Comenzar con 2.5 mg y no exceder una sola dosis de 2.5 mg en 72 horas. RTV: Mantener dosis actual	Sin datos, pero AUC de vardenafil puede incrementarse sustancialmente. Comenzar con una dosis de 2.5 mg y no exceder una sola dosis de 2.5 mg en 24 horas. No exceder 2.5 mg en 72 horas si se administra con RTV	Sin datos, pero AUC de vardenafil puede incrementarse sustancialmente. Comenzar con una dosis de 2.5 mg y no exceder una sola dosis de 2.5 mg en 24 horas. No exceder 2.5 mg en 72 horas si se administra con RTV
Tadalafil	Administración concomitante resultará en incremento sustancial de AUC y vida media de tadalafil. (normal = 17.5 h). Comenzar con 5 mg, no exceder una sola dosis de 10 mg cada 72 horas	AUC de Tadalafil ↑ 124%. Comenzar con 5 mg, no exceder una sola dosis de 10 mg cada 72 horas	Vida media = 17.5 horas. Administración concomitante resultará en incremento sustancial de AUC y vida media de tadalafil (normal=17.5 h). Comenzar con 5 mg, no exceder una sola dosis de 10 mg cada 72 horas	Administración concomitante resultará en incremento sustancial de AUC y vida media de tadalafil (normal=17.5 h). Comenzar con 5 mg, no exceder una sola dosis de 10 mg cada 72 horas

DROGA AFECTADA	INDINAVIR (IDV)	RITONAVIR (RTV)	LOPINAVIR (LPV)	NELFINAVIR (NFV)
Varios	<p>El jugo de toronja ↓ niveles de IDV en 26%.</p> <p>Vitamina C ≥ 1 gram/día ↓ AUC de IDV por en 14% y Cmin en 32%.</p> <p>Itraconazol: Reducir dosis de IDV (no reforzado) a 600 mg TID; no exceder 200 mg de Itraconazol dos veces al día</p>	<p>Muchas posibles interacciones.</p> <p>Desipramina ↑ 145%, reducir dosis.</p> <p>AUC de Trazadote ↑ 60%. Usar la dosis más bajas y monitorear por efectos adversos en SNC.</p> <p>Teofilina ↓ 47%, monitorear niveles de teofilina</p>		

**TABLA N° 18 b**  
**Principales interacciones medicamentosas de los IP**

DROGA AFECTADA	Atazanavir(ATV)	Saquinavir(SQV)	Tipranavir(TPV)	Darunavir(DRV)
Ketoconazol	Niveles: ATV no afectado Dosis: Estándar	Niveles: SQV ↑ 3X Dosis: Estándar. Monitorear para ketoconazol toxicidad con dosis > 200 mg/dl	Niveles: TPV Puede ↑ Dosis: La dosis diaria de Ketoconazol no debe exceder los 200mg.	Niveles: DRV ↑ 42% Dosis: La dosis diaria de Ketoconazol no debe exceder los 200mg
Voriconazol	No datos, pero potencial para inhibición bidireccional entre voriconazol e IP, monitorizar por toxicidad	No datos, pero potencial para inhibición bidireccional entre voriconazol e IP, monitorizar por toxicidad	No datos, pero potencial para inhibición bidireccional entre voriconazol e IP, monitorizar por toxicidad	No datos, pero potencial para inhibición bidireccional entre voriconazol e IP, monitorizar por toxicidad
Rifampicina	Evitar	Niveles: SQV ↓ 84% Contraindicado	Contraindicado	Niveles: ↓ Contraindicada
Rifabutina	Niveles ↑ 2.5x Dosis: Rifabutin 150mg QOD. ATV: Dosis estándar	Niveles SQV ↓ 40% Dosis estándar	Niveles: Rifabutin ↑ 3x Dosis de Rifabutin 150mg QOD	Niveles ↑ Rifabutin ↓ Darunavir. Dosis para Rifabutin 150mg QOD.



DROGA AFECTADA	Atazanavir(ATV)	Saquinavir(SQV)	Tipranavir(TPV)	Darunavir(DRV)
Clarithromicina	Niveles: Claritromicina ↑ 94% Dosis: Disminuir dosis de claritromicina en 50%. Considerar Azitromicina.	Niveles: Claritromicina ↑ 45% SQV ↑ 177% . No ajustar Dosis	Niveles: TPV ↑ 66% Dosis: No cambiarla Excepto en falla renal ↓ dosis de claritromicina en 50% para CrCl 30-60 ml/min	Niveles: Claritromicina ↑ 57% Pacientes con función renal normal no requieren ajustes de dosis para claritromicina ni Darunavir
Anticonceptivos orales	Usar Métodos alternativos	Usar Métodos alternativos	Usar Métodos alternativos	Niveles: Etinilestradiol ↓ 44% Noretindrona ↓ 14% Usar Métodos alternativos
Simvastatina Lovastatin	Niveles: Potencial para gran incremento en niveles de estatinas. Evitar uso concomitante	Niveles: Potencial para gran incremento en niveles de estatinas. Evitar uso concomitante	Niveles: Potencial para gran incremento en niveles de estatinas. Evitar uso concomitante	Niveles: Estatinas ↑. Se contraindica la asociación con Darunavir.
Atorvastatina	Niveles: ↑ ↑ para estatinas. Precaución general con Atorvastatina 10mg/dl	Niveles: SQV/RTV provocan un ↑ 450% para estatinas. Dosis general Atorvastatina 10mg/dl	Niveles: Estatinas ↑ 9x Dosis general Atorvastatina 10mg/dl	Niveles ↑ para atorvastatina 3 – 4 veces. Dosis para Atorvastatina 10mg/dia

DROGA AFECTADA	Atazanavir(ATV)	Saquinavir(SQV)	Tipranavir(TPV)	Darunavir(DRV)
Pravastatina	Sin Datos	SQV/RTV provocan disminución 50% en estatinas. Dosis: estándar	Sin datos	Niveles: Pravast aumenta 0-5 veces. Se recomienda usar dosis de pravast bajas y realizar incrementos según respuesta
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Posiblemente disminuye ATV substancialmente. Monitorear anticonvulsivantes. Considerar ac. valproico	Desconocido, pero disminuye substancialmente niveles de SQV. Monitorear niveles de anticonvulsivantes. Considerar ac. Valproico	Disminuye niveles de TPV. Monitorear uso de anticonvulsivantes o usar ac. Valproico	Disminuye niveles de Darunavir. Asociación contraindicada.
Sildenafil	No exceder 2.5mg de Sildenafil en 48 hrs	No exceder 25mg cada 48hrs	No exceder 25mg cada 48hrs	No exceder 25mg cada 48hrs
Vardenafil	Dosis de Vardenafil menor o igual 2.5mg/dl; menor o igual 2.5mg/dl cada 72hrs con RTV	Dosis de vardenafil menor o igual 2.5m/dl cada 72hrs con RTV	No exceder 2.5mg cada 72hrs	No exceder 2.5mg cada 72hrs
Tadalafil	No exceder 10mg cada 72hrs	No exceder 10mg cada 72hrs	Aumento considerable de AUC para Tadalafil Comenzar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72 hr	Aumento considerable de AUC para Tadalafil Comenzar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72 hr

DROGA AFECTADA	Atazanavir(ATV)	Saquinavir(SQV)	Tipranavir(TPV)	Darunavir(DRV)
Varios	<p>Inhibidores de la bomba de protones :Disminuye la solubilidad de ATV por lo que no se deben coadministrar.</p> <p>H2: Disminuye las concentraciones. Separar las dosis por 12hrs.</p> <p>Antiácidos: Disminuyen la absorción de ATV. Separar administración por 2h</p>	<p>El jugo de Toronja aumenta los niveles de SQV</p> <p>ESTEROIDES</p> <p>La Dexametasona disminuye los niveles de SQV</p>	<p>Antiácidos: Separar coadministración por mas de 2hrs.</p>	<p>Antiácidos: Pueden asociarse sin necesidad de ajuste posológico.</p>

**TABLA N° 19**  
**Principales interacciones medicamentosas de los ITRNN**

Interacciones de drogas que requieren modificaciones de dosis o precaución en su uso			
Drogas Afectadas	Etravirina ( ETR)	Nevirapina (NVP)	Efavirenz (EFV)
<b>Ketoconazol</b>	Niveles: Fluconazol aumenta los niveles ETR. Dosis estandar	Niveles: Keto. ↓ 63%. NVP ↑ 15-30%. Dosis: No recomendado	Sin datos
<b>Voriconazol</b>	Niveles: Aumentan para ETR y Voriconazol. Se debe considerar monitorear niveles de Voriconazol.. Es necesario ajustar dosis para voriconazol.	Sin datos, pero potencial interacción bi-direccional entre voriconazol y ITRNN; monitorear por toxicidad y efectividad de voriconazol	Sin datos, pero potencial interacción bi-direccional entre voriconazol y ITRNN; monitorear por toxicidad y efectividad de voriconazol
<b>Rifampicina</b>	Niveles: Disminuyen significativamente para ETR. No coadministrar ETR con Rifampicina.	Niveles: NVP ↓ 20%-58%. Consecuencias virológicas inciertas, existe potencial para hepatotoxicidad. Uso de esta combinación no es recomendada; sin embargo, si se utiliza, la co-administración debe ser hecha con monitoreo cuidadoso	Niveles: EFV ↓ 25%. Dosis: Considerar ↑ EFV a 800 mg qd
<b>Rifabutina</b>	Niveles ↓ ETR AUC 37%. Rifabutina ↓ AUC 17%. Dosis de Rifabutina 300mg diario	Niveles: NVP ↓ 16%. No requiere ajustar dosis	Levels: EFV unchanged; Rifabutina ↓ 35% Dose: ↑ rifabutina dose to 450-600 mg qd or 600 mg 3x/ week. - EFV: Standard
<b>Claritromicina</b>	Niveles: ETR ↑ AUC 42%. Claritromicina ↓ AUC 39%. Considerar azitromicina como alternativa	Niveles: NVP ↑ 26%. Claritromicina ↓ 30%. Monitor for efficacy or use alternative agent	Levels: Claritromicina ↓ 39%. Monitor for efficacy or use alternative agent

Interacciones de drogas que requieren modificaciones de dosis o precaución en su uso			
Drogas Afectadas	Etravirina ( ETR)	Nevirapina (NVP)	Efavirenz (EFV)
<b>Anticonceptivos orales</b>	Nivel: Etinilestradiol ↑AUC 22% Dosis estandar.. Noretindrona no se modifica.	Niveles: etinil estradiol ↓ aprox 20%. Uso alternativo o método adicional	Niveles: Etinil estradiol ↑ 37% Sin datos de otros componentes. Uso alternativo o método adicional
<b>Sinvastatina Lovastatina</b>	Niveles: Disminuye para lovastatina y sinvastatina. Es necesario ajustar dosis para inhibidores de HMG-CoA reductasa.	Sin datos	Sin datos
<b>Pravastatina</b>	Niveles: no se modifican. Dosis estandar	Sin datos	Sin datos
<b>Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína</b>	Niveles: Potencialmente disminuida para ETR. Considerar anticonvulsivantes alternativos. No administrar con ETR.	Se desconoce. Uso con cuidado. Monitorear niveles de anticonvulsivantes	Uso con cuidado. Monitorear niveles de anticonvulsivante
<b>Varios</b>	Precaucion con antiarritmicos. Dexametazona disminuye los niveles de ETR.	Sin datos	Monitorear warfarina cuando se use de manera concomitante

\*\*\* Estas recomendaciones son válidas para regímenes que no incluyen IP, el cual puede aumentar sustancialmente los niveles de rifabutina.

**TABLA N° 20**  
Principales interacciones medicamentosas  
de los inhibidores de fusión, antagonistas  
de CCR5 y de integrasas

Interacciones de drogas que requieren modificaciones de dosis o precaución en su uso			
Drogas Afectadas	Raltegravir	Maraviroc (MVC)	T20
<b>Ketoconazol</b>	No datos	Nivel: MVC AUC aumenta 5x Dosis 150mg BID	No datos
<b>Voriconazol</b>	No datos	No datos Monitorear por toxicidad.	No datos
<b>Rifampicina</b>	No datos	Nivel: MVC AUC disminuye en 64% Dosis 600 mg BID o uso de rifabutina por rifampicina	No datos
<b>Rifabutina</b>	No datos	No datos. Potencial para el metabolismo de MVC.	No datos
<b>Claritromicina</b>	No datos	Posible incremento en las concentraciones de MVC. Dosis 150mg BID	No datos
<b>Anticonceptivos orales</b>	No datos	No interacciones significativas	No datos
<b>Sinvastatina Lovastatina</b>	No datos	No datos	No datos
<b>Pravastatina</b>	No datos	No datos	No datos
<b>Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína</b>	No datos	Posiblemente incrementa las concentraciones de MVC. Dosis 600mg BID o uso alternativo de anticonvulsivantes.	No datos
<b>Varios</b>	No datos	No datos	No datos

TABLA N° 21  
PRINCIPALES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ITRAN

Drogas afectadas	Zidovudina (ZDV)	Estavudina (d4T)	Didanosina (ddl)	Tenofovir
	Sin datos	Niveles: d4T ↓ 27%, metadona sin cambios. No requiere ajuste de dosis	Niveles: ddl CE sin cambios. AUC ddl CE amortiguado ↓ 63%, metadona sin cambio. Dosis: sin cambio	Sin datos
Ribavirina	Ribavirina inhibe la fosforilación de ZDV; si es posible debe evitarse esta combinación o monitorearla constantemente; Evaluar la respuesta virológica	Sin datos	No se recomienda la co-administración. Ribavirina aumenta los niveles intracelulares del metabolito activo del ddl y puede causar toxicidad severa	Sin datos

Drogas afectadas	Zidovudina (ZDV)	Estavudina (d4T)	Didanosina (ddI)	Tenofovir
<b>Didanosina</b>	Sin datos	Con esta combinación se ha observado: neuropatía periférica, acidosis láctica y pancreatitis; utilizarla con cuidado y solo si los beneficios superan los riesgos	Sin datos	Niveles: AUC de ddl ↑ 44%, Cmax ↑ 28%. Monitorear por toxicidad asociada al ddl. Para pacientes > 60 kg, se recomiendan 250 mg/día de ddl
<b>Atazanavir (ATV)</b>	Sin datos	Sin datos	ddl amortiguado + ATV simultáneamente: Niveles: ↓ AUC de ATV 87%; tomar ATV (con alimentos) 2 hrs antes ó 1 hr después de ddl amortiguado. No se espera interacción con ddl-EC; de cualquier manera, las dosis deben ser en horas diferentes ya que ATV debe de administrarse	ATV 400 + TFV 300 Niveles: ATV AUC ↓ 25% y Cmin ↓ 40%. AUC de TFV ↑ 24%. Evitar el uso concomitante. ATV + RTV 300/100 mg QID + TFV 300 mg QID. Niveles: AUC ATV ↓ 25% y



## 6.12 PRUEBAS DE RESISTENCIA A LOS ARV.

Según la OMS la resistencia a los ARV constituye uno de los mayores desafíos a los que se enfrentan tanto los países desarrollados como los países en vías de desarrollo. Aproximadamente un 10-15% de de las nuevas infecciones por VIH-1 registradas en los Estados Unidos de América y Europa se deben a cepas resistentes por lo menos a un fármaco.

La resistencia se define como el aumento en la capacidad de replicación viral en presencia de niveles terapéuticos de los ARV. La resistencia a ARV tiene su origen genotípico y su traducción fenotípica.

La resistencia genotípica se refiere a las mutaciones en la secuencia del gene blanco de los ARV (transcriptasa reversa o proteasa) que se asocian a mayor capacidad de replicación viral.

A partir del año 2009 se iniciará la realización de pruebas de genotipificación en Nicaragua lo cual permitirá reducir el impacto de la resistencia mediante la iniciación oportuna de regímenes potentes y la incorporación de programas de mantenimiento de la adherencia terapéutica.

La resistencia fenotípica es la pérdida de susceptibilidad a un medicamento.

La resistencia a ARV es originada por la gran replicación viral existente (cerca de 10 billones de viriones producidos por día) en presencia de una enzima transcriptasa reversa defectuosa que comete un error de copia del genoma viral cada vez que hace una nueva copia, lo que origina mutaciones al azar (cuasiespecies).

Antes del inicio del tratamiento, las cepas predominantes son susceptibles, aunque existen algunas con resistencia baja pero con menor capacidad de replicación. A medida que transcurre el tiempo, se acumularán más mutaciones y los virus tenderán a replicarse mejor y recuperar una capacidad replicativa previa alta, con lo que se origina la falla virológica.

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

A las mutaciones seleccionadas específicamente por cada medicamento se les denomina mutaciones primarias. Las mutaciones secundarias son, en general, compensatorias a las primarias, pero son las responsables de aumentar la capacidad replicativa y la resistencia cruzada.

Los ARV que con una sola mutación desarrollan resistencia tienen baja barrera genética (3TC), mientras que aquellos que desarrollan dicha resistencia con 3 ó más mutaciones tienen alta barrera genética (LPV/r). En general, los ITRAN desarrollan dos

fenómenos ligados a resistencia: multiresistencia entre los ITRAN y el desarrollo de TAMs (mutaciones ligadas a timidínicos) cuyo efecto acumulativo produce resistencia cruzada. Entre los ITRNN es muy frecuente el desarrollo de resistencia cruzada debido a su baja barrera genética. Por su parte, los IP poseen una alta barrera genética con poco desarrollo de mutaciones primarias, sin embargo la aparición de mutaciones secundarias se asocia a resistencia cruzada. Estas características deben ser tomadas en cuenta al momento de decidir sobre cambios de ARV por falla terapéutica debido a la alta probabilidad de resistencia cruzada.

### Desventajas de los ensayos de resistencia:

1. Informan sólo de variantes virales predominantes, es decir, entre 25 y 70% de todas las existentes. No detectan mutantes minoritarias o escondidas (en santuarios) seleccionadas por el tratamiento actual o previo. Si se reporta resistencia, este hallazgo es un buen predictor de falla. Si se reporta susceptibilidad, no se garantiza que el medicamento vaya a funcionar debido a la existencia de variantes minoritarias.
2. Tienen una baja sensibilidad, son útiles cuando la CV es  $> 2,000$  copias/ml, lo cual limita la detección temprana de resistencia.
3. El ensayo de resistencia debe realizarse cuando el tratamiento ARV está siendo administrado, ya que si se ha suspendido, las variantes susceptibles tienden paulatinamente a ocupar la población mayoritaria.
4. El reporte no refleja el historial del paciente al que se le realizó la prueba, por lo que su valor es relativo y debe ser interpretado en forma integral con la historia clínica.
5. La interpretación de estos ensayos debe ser realizada por un experto.

### Indicaciones de los ensayos de resistencia

Los ensayos de resistencia se encuentran aún en una etapa temprana en el área centroamericana. Debido a la limitada disponibilidad de recursos de laboratorio para el monitoreo de la efectividad de la TAR solo un número restringido de pruebas podrán realizarse en cada país, de manera que el laboratorio regional en consenso con los expertos del área, decidió establecer los siguientes criterios para las pruebas de resistencia:

1. Paciente con primera y segunda falla virológica a su esquema antirretroviral, cuyos casos hayan sido debidamente analizados por el comité asesor técnico-clínico de cada país.
2. Se define como falla virológica una carga mayor de 5,000 copias/ml después de al menos 6 meses en el esquema actual de tratamiento.
3. La carga viral que define la falla virológica debe haber sido corroborada en el laboratorio central de cada país.
4. El paciente debe haber estado 6 meses en su esquema de tratamiento a evaluar.
5. Debe haberse descartado razonablemente la falta de adherencia o la interrupción del tratamiento como causa de falla virológica.
6. El paciente debe continuar en el mismo esquema de TAR hasta que se realice la prueba de resistencia.

## VII. ASPECTOS RELACIONADOS A LA ADHERENCIA DE LA TAR.

La adherencia terapéutica es parte de la respuesta esperada en un paciente para observar los resultados de su tratamiento. Es el comportamiento que puede hacer efectivo el consumo de medicamentos y otras indicaciones médicas, como atender dietas o practicar ejercicios físicos; es él quien decide en última instancia cómo y cuándo lo hará.

El término falta de adherencia debe emplearse cuando nos referimos al abandono o al incumplimiento de un tratamiento previamente acordado entre el proveedor y el paciente. En la vida real, este problema es mucho más complicado. Los proveedores pueden presionar al paciente, y éste aceptar sencillamente para complacer al médico o a los demás. O bien, el paciente pudiera sentirse ambivalente. Además, aún las PVVS que verdaderamente desean los beneficios de un tratamiento, a menudo no se adhieren al plan de tratamiento, por diversas razones.

Es importante recalcar que además de los criterios clínicos establecidos para iniciar la TAR, también hay que tomar en cuenta los siguientes factores:

- Evaluación de la situación social, laboral, familiar del paciente, para garantizar la adherencia.
- Los beneficios y riesgos potenciales de los fármacos con el uso a largo plazo.
- Deseo y compromiso de la persona de iniciar el tratamiento.

La participación del (a) paciente en el manejo de la infección por el VIH/SIDA es decisivo e influencia notablemente el éxito de la TAR, de tal suerte que el momento de inicio y el tipo de TAR deben ser acordados con la o el paciente para garantizar el mayor apego terapéutico. El inicio de la terapia depende del estado clínico, virológico e inmunológico de la persona. La TAR debe ser iniciada una vez que se haya determinado que existe una indicación clara de acuerdo a los criterios mencionados y en el momento en que la o el paciente ha aceptado el compromiso y la disposición para tomarla adecuadamente por tiempo prolongado.

El éxito de la TAR requiere un alto grado de apego por parte de la persona, ya que numerosos estudios muestran que sólo cifras por arriba del 95% se asocian a una respuesta virológica e inmunológica óptima y sostenida, así como a menor estancia hospitalaria y menor riesgo de progresión de la enfermedad.

Las causas comunes identificadas del abandono son las siguientes:

1. No creer que el tratamiento recomendado le va a ayudar.
2. No querer mejorarse.
3. Beneficios secundarios de la enfermedad.
4. Falta de sentimientos de auto-eficacia (impotencia aprendida).
5. Negación de la condición médica.
6. Vergüenza y encubrimiento de la enfermedad.

7. Necesidad de no sentirse diferente a los demás.
8. No sentirse enfermo, o sentirse bien.
9. Incapacitado en la técnica requerida.
10. Malentender las instrucciones.
11. Efectos secundarios desagradables.
12. Olvidarse.
13. Abuso de sustancias.
14. Valores culturales.
15. Enfermedad mental.
16. Problemas financieros.

Es importante tomar en consideración las siguientes preguntas para que el paciente logre la adherencia adecuada:

1. ¿Entiende el paciente los objetivos del tratamiento?
2. ¿El paciente comprende la enfermedad?
3. ¿Qué tan complicado es el régimen de tratamiento?
4. ¿Puede el paciente adaptar su estilo de vida al régimen de tratamiento?
5. ¿Cuáles cambios de comportamiento serán necesarios?
6. ¿Está el paciente dispuesto o es capaz de cambiar comportamientos específicos?
7. ¿Qué ayuda necesita el paciente para hacer estos ajustes?
8. ¿Cuáles son los efectos secundarios de los medicamentos?

¿Se puede predecir quienes serán adherentes y quiénes no a la TAR?

En general, es imposible emitir juicios gratuitos sobre quiénes podrán o no adherirse a un régimen de tratamiento. Algunas investigaciones sugieren que hasta el 60% de las personas (sin importar su procedencia) demostrarán una no-adherencia. Los proveedores por lo regular son pobres profetas en cuanto a las posibilidades de adherencia de sus pacientes.

Características que pueden predecir la adherencia a la TAR:

1. No vivir solo(a).
2. Tener una familia que le apoye.
3. Tener proveedores que le apoyen.
4. Garantía de confidencialidad.

Características que pueden predecir la no-adherencia a la TAR:

1. Enfermedad mental.
2. Aislamiento social.
3. Efectos adversos de los medicamentos (reales o percibidos).
4. Deficiencias cognitivas.
5. Tratamientos que requieran cambios de comportamiento.

Intervenciones que pueden ayudar a los pacientes a lograr la adherencia a la TAR:

1. Promover una relación de colaboración.
2. Ser amistoso y accesible en vez de formal o distante.
3. Destacar y apoyar las fortalezas del paciente.
4. Preguntar sobre sus preocupaciones, temores, metas y expectativas.
5. Evitar usar términos médicos.
6. Mantener la confidencialidad.
7. Modelar la esperanza y la perseverancia.
8. Reforzar la auto-eficacia.

## VIII. VALORACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LAS PERSONAS CON TRATAMIENTO ARV EN LOS SERVICIOS HOSPITALARIOS Y AMBULATORIOS.

### En los servicios hospitalarios:

Primera visita de seguimiento después de haber iniciado TARAA: se realiza un mes después de haber iniciado la terapia.

El control de la eficacia y seguridad de la TARAA adquiere gran relevancia. Mediante de la supervisión periódica de la eficacia se vigila la aparición de un eventual fracaso virológico, y actuando con rapidez en el caso de que esto ocurra, se evita el deterioro inmunológico y la progresión clínica subsiguiente. Los controles de laboratorio sirven para poner el descubierto potenciales efectos tóxicos que, aunque sean circunstancialmente silentes o subclínicos pueden desemboca en una morbilidad mucho mas grave o incluso mortal.

1. Evaluación clínica completa
2. Evaluación del apego
3. Efectos adversos y tolerancia
4. Tratamientos concomitantes
5. BH (PFH en caso de haber iniciado con Nevirapina)
6. Apoyo psicológico

Segunda visita de seguimiento después de haber iniciado TAR (al mes de iniciado el tratamiento).

1. Evaluación clínica
2. Evaluación del apego
3. Efectos adversos y tolerancia
4. Tratamientos concomitantes
5. BH, QS, PFH, Triglicéridos y Colesterol (HDL, LDL), EGO
6. Seguimiento de apoyo psicológico, de requerirse

Tercera visita de seguimiento después de haber iniciado TAR (al 2do ó 3er mes)

1. Igual que la visita anterior

Visitas de seguimiento en personas bajo TAR (monitoreo) cada 2 a 3 meses

2. Evaluación clínica
3. Evaluación de apego
4. Efectos adversos y tolerancia
5. Tratamientos concomitantes
6. BH, QS, PFH, Triglicéridos y Colesterol (HDL, LDL), EGO

7. Subpoblación linfocitos CD4+/CD8+
8. CV del VIH
9. Seguimiento de apoyo psicológico, de requerirse

## Cambio de tratamiento

Después del cambio de tratamiento por falla se debe de retomar la evaluación como al inicio del tratamiento.

## Estudios de control y seguimiento del tratamiento antirretroviral

Un mes después de iniciar la TAR.

- Carga viral plasmática.
- Creatinina, sodio, potasio, fosfato, ALT, AST y bilirrubina en plasma.
- Proteinuria, glucosuria y sedimento urinario (solo son necesarios si la TAR inicial incluye Tenofovir).
- Hemograma (solo es necesario si el TAR inicial incluye zidovudina).

Cada 3 a 6 meses.

- Carga viral plasmática.
- Recuento de linfocitos CD4.
- Bioquímica plasmática: creatinina, sodio, potasio, fosfato, ALT, AST, GGT, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, LDH, glucemia basal, colesterol (total, LDL y HDL) y triglicéridos en ayunas.
- Proteinuria y glucosuria (esta última si la TAR incluye Tenofovir).
- Hemograma.

Cada 6 a 12 meses.

- Estimación del filtrado glomerular (6 a 12 meses según existen o no factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal y/o régimen de TAR incluya o no tenofovir).
- Ecografía abdominal y alfa-fetoproteína en cirrosis hepática.

Una vez al año.

- Estimación del riesgo cardiovascular.
- En mujeres: estudio ginecológico con citología cervical uterina.
- En varones  $\geq 50$  años: cribado de próstata (opcional).
- Elastometría transitoria hepática (Fibroscan R) en pacientes con hepatitis crónica B y/o C (si está disponible).

El parámetro fundamental en el seguimiento de los pacientes que realizan TAR es la carga viral plasmática, pues constituye el marcador más fidedigno de respuesta al mismo. Por ello en estos pacientes debe determinarse de forma regular el control de la misma.

Se recomienda efectuar un control de la misma a las cuatro (2-8) semanas de haber iniciado la TAR o de haber cambiado el régimen de éste, repetirla a intervalos de 2-8 semanas hasta que alcance a ser  $\leq 50$  copias/ml y posteriormente cada 3-6 meses, en función de las circunstancias particulares del paciente.

La carga viral se expresa en números absolutos o logaritmos decimales, como se describe a continuación.

Equivalente entre valores absolutos y logaritmos decimales (log 10) de diversas cantidades de carga viral (Tomada de Hoffmann and Mulcahy).

No. Copias/ml	Log10
10	1,0
50	1,7
100	2,0
500	2,7
1,000	3,0
10,000	4,0
50,000	4,7
100,000	5,0
1,000,000	6,0

### En la atención primaria:

La articulación de la atención primaria con el segundo nivel de atención es de suma importancia en el seguimiento de las personas que conviven con VIH/SIDA. Dicha articulación comienza con la definición de las funciones de cada uno de estos niveles, y se obtiene a través del establecimiento de un sistema ágil de referencia y contrarreferencia.

Después de cambio de tratamiento por falla debe retomarse nuevamente la evaluación como al inicio del tratamiento.

La función de los centros comunitarios de salud en la lucha contra la pandemia del VIH es la siguiente:

1. Divulgar y ofrecer los métodos de prevención a la mujer embarazada y a la población en general.
2. Ofrecer consejería pre y post prueba del VIH a la mujer embarazada y población en general.



3. Disponer de pruebas rápidas y brindar este servicio a las mujeres embarazadas y población en general.
4. Referir los nuevos casos captados de VIH a los centros de atención secundario designados para la atención y seguimiento de estos pacientes.
5. Identificar enfermedades oportunistas y referir a los centros de atención secundaria designados para el manejo de las mismas.
6. Disponer de medicamentos antirretrovirales para atender casos de riesgo ocupacional y no ocupacional.
7. Brindar atención comunitaria a los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar que sean captados en la comunidad o en los centros de atención secundaria.
8. Establecer programas de alcance comunitario para las personas con VIH con el fin de fortalecer la adherencia de la TAR y profilaxis para IO.
9. Constituir grupos de autoayuda y consejería de pares.
10. Establecer programas de reducción de daños (por ejemplo: drogadicción) en las personas con VIH que lo demanden.
11. Proponer terapias alternativas como coadyuvantes del manejo integral (acupuntura, medicina alternativa, etc.).
12. Discutir la conveniencia de incluir la medicina alternativa como coadyuvante al TX. Brindar terapias alternativas como coadyuvantes del manejo integral (acupuntura, medicina alternativa, etc.).

Es importante enfatizar que la atención primaria logrará la captación temprana de las personas con VIH, mediante la oferta y la realización de pruebas diagnósticas, con el objetivo de incidir en la evolución de la historia natural de la enfermedad y contener la cadena epidemiológica.

Podemos sintetizar que los centros de salud tienen la misión de combinar dos estrategias de respuesta a la epidemia del VIH: por un lado promover las medidas de prevención de la infección y por otro brindar los cuidados médicos necesarios que permitan el restablecimiento de la salud.

La estrategia de incorporar la atención primaria del VIH puede reducir los costos, tanto económicos como en vida humana al captar tempranamente a los pacientes con VIH para su manejo y seguimiento, consiguiendo así una mejor calidad de vida.

Por su parte, el personal de los centros de atención secundaria, una vez que el enfermo sea egresado de la institución, deberán remitir a éste al centro de salud comunitario, para su seguimiento, con especial énfasis en aquellos pacientes que están en tratamiento antitímico y los que presentan problemas de adherencia a la TAR.

## 8.1. PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PERSONAS CON VIH.

La finalidad de la quimioprofilaxis es prevenir la transformación de una infección latente en enfermedad clínica (profilaxis primaria) o evitar la recidiva de la enfermedad (profilaxis secundaria).

### PROFILAXIS PRIMARIA

- Neumonía por *P. jiroveci*:

#### **Indicación:**

Iniciar con CD4+ < de 200 (14-15%), existencia de enfermedad definitoria de SIDA, candidiasis orofaríngea o fiebre de origen desconocida durante dos semanas.

#### **Elección:**

Trimetoprim Sulfametoxazol 160/800 mg c/24 hrs.

#### **Alternativas:**

Trimetoprim Sulfametoxazol 160/800 mg VO 3 veces por sem.

Dapsona 50 mg VO c/12 hrs ó 100 mg VO c/24 hrs.

Dapsona 50 mg VO c/24 hrs + pirimetamina 50 mg VO sem + ácido fólico 25 mg VO sem.

Dapsona 200mg VO sem + pirimetamina 75 mg VO sem + ácido fólico 25 mg VO sem.

Pentamidina 300 mg una vez al mes en nebulizaciones.

Atavaquona 1,500 mg VO c/24 hrs.

Suspender en pacientes en TAR con CD4+  $\geq$  200/mm<sup>3</sup> durante tres meses.

- Toxoplasmosis:

#### **Indicación:**

Serología positiva para toxoplasma y CD4+ < 100/ mm<sup>3</sup>

#### **Elección:**

Trimetoprim Sulfametoxazol 160/800 mg VO c/24 hrs.

#### **Alternativas:**

Dapsona 50 mg VO c/24 hrs + pirimetamina 50 mg VO sem + ácido fólico 25 mg VO sem.

Dapsona 200 mg VO sem + pirimetamina 75 mg VO sem + ácido fólico 25 mg VO sem.

Atavaquona 1,500 mg VO c/24 hrs

Descontinuar profilaxis primaria en pacientes en tratamiento antirretroviral con CD4+ > 200/ mm<sup>3</sup> por más de tres meses y reiniciar si conteo de CD4 < 100-200 mm<sup>3</sup>.

- Complejo *Micobacterium avium* intracellulare (MAI):

**Indicación:**

Iniciar con CD4 < 50/ mm<sup>3</sup>.

**Elección:**

Azitromicina 1,200 mg una vez a la semana.

Claritromicina 500 mg VO c/12 hrs.

**Alternativas:**

Azitromicina 1,200 mg VO sem + rifabutina 300mg VO c/24 hrd.

Rifabutina 300mg VO c/24 hrs.

Descontinuar profilaxis primaria en pacientes en tratamiento antirretroviral con CD4+ > 100/ mm<sup>3</sup> por más de tres meses y reiniciar si conteo de CD4 < 100 mm<sup>3</sup>.

- Virus de varicella zoster (VZV):

**Indicación:**

Individuos con serología negativa para VVZ o sin historia de enfermedad previa y en contacto cercano con varicela o herpes zoster.

**Elección:**

Inmunoglobulina para varicela zoster 625 U > 40 kg. 500 U < 40 kg IM preferiblemente en las primeras 48 horas del contacto o hasta 96 horas de contacto.

- *Mycobacterium tuberculosis*:

**Indicación:**

Pacientes con PPD positivo (Mantoux > 5 mm) los cuales no hayan recibido profilaxis previa o tratamiento para tuberculosis, casos con PPD negativo y anergia en las pruebas cutáneas, sobre todo si hay factores de riesgo para la infección tuberculosa (drogadicción parenteral, prisión) y contactos con casos bacilíferos (independientemente del PPD).

**Elección:**

Isoniazida 300 mg VO + piridoxina 50 mg VO al día por nueve meses.

Isoniazida 900 mg VO + piridoxina 100 mg VO 2 veces por semana por nueve meses

**Alternativas:**

Isoniazida 900 mg VO c/24 hrs + piridoxina 50 mg c/24 hrs por nueve meses.

Rifampicina 600 mg VO c/24 hrs por 2 meses.

Pirazinamida 15-20 mg/ kg/día VO por 2 meses.

Rifampicina 600 mg VO c/24 hrs + pirazinamida 15-20 mg/kg c/24 hrs por 2 meses en pacientes en contacto con tuberculosis resistente a isoniazida.

Pirazinamida + Etambutol (a dosis habituales) o Levofloxacina 500 mg c/12 hrs, si hay contacto con tuberculosis resistente a Isoniazida y Rifampicina.

## PROFILAXIS SECUNDARIA

- *Pneumocystis jiroveci*:

### **Indicación:**

Neumonía por *P. jiroveci* previa.

### **Elección:**

Trimetoprim Sulfametoxazol 160/800 mg c/24 hrs.

### **Alternativas:**

Trimetoprim Sulfametoxazol 160/800 mg VO 3 veces por semana.

Dapsona 50 mg VO c/12 hrs VO ó 100 mg VO c/24 hrs.

Dapsona 50 mg VO c/24 hrs + pirimetamina 50 mg VO sem + ácido fólico 25 mg VO sem.

Dapsona 200mg VO sem + pirimetamina 75 mg VO sem + ácido fólico 25 mg VO sem.

Pentamidina 300 mg una vez al mes en nebulizaciones.

Atavaquona 1,500 mg VO c/24 hrs.

Suspender en pacientes en TAR con más de 200 CD4+ durante tres meses.

- *Toxoplasma gondii*:

### **Indicación:**

Encefalitis por toxoplasmosis previa.

### **Elección:**

Pirimetamina 25-50 mg VO c/24 hrs + Clindamicina 300 mg VO c/6 hrs c/24hrs + ácido fólico 10 mg VO c/24 hrs.

### **Alternativas:**

Trimetoprim Sulfametoxazol 160/800 mg VO c/24 hrs.

Dapsona 50 mg c/24 hrs VO sem + pirimetamina 50 mg VO sem + ácido fólico 25 mg VO sem.

Dapsona 200 mg VO sem + pirimetamina 75 mg VO sem + ácido fólico 25 mg VO sem.

Atavaquona 1,500 mg VO c/ 24hrs + pirimetamina 25 mg VO c/24 hrs + ácido fólico 10 mg VO c/24 hrs.

Descontinuar profilaxis secundaria en pacientes en tratamiento antirretroviral con CD4+ >200 mm<sup>3</sup> por más de seis meses y reiniciar si conteo de CD4+ < 200 mm<sup>3</sup>.

- Complejo *Mycobacterium avium* Intracellulare:

### **Indicación:**

Infección previa documentada por Complejo MAI.

### **Elección:**

Claritromicina 500 mg VO c/12 hrs.

Azitromicina 1,200 mg VO una vez a la semana.

**Alternativas:**

Azitromicina 1,200 mg VO sem + rifabutina 300 mg VO c/24 hrs.

Rifabutina 300 mg VO c/24 hrs.

Descontinuar profilaxis secundaria en pacientes en tratamiento antirretroviral con CD4 > 100/mm<sup>3</sup> por más de seis meses y reiniciar si conteo de CD4+ < 100 mm<sup>3</sup>.

- Citomegalovirus:

**Indicación:**

Enfermedad previa documentada.

**Elección:**

Valganciclovir 900 mg VO c/24 hrs.

**Alternativas:**

Ganciclovir 5-6 mg/kg IV 5-7 días c/sem.

Foscarnet 90-120 mg /kg/día IV 5-7 días c/sem.

- *Cryptococcus neoformans*:

**Indicación:**

Enfermedad documentada.

**Elección:**

Fluconazol 200 mg VO c/24 hrs.

**Alternativas:**

Anfotericina B 0.6-1 mg/kg IV 1-3 veces por semana.

Itraconazol 200 VO c/ 24 hrs.

- *Histoplasma capsulatum*:

**Indicación:**

Enfermedad documentada.

**Elección:**

Itraconazol 200 mg VO c/12 hrs.

**Alternativas:**

Anfotericina B 1 mg/kg IV una vez por semana.

- *Coccidioides immitis*:

**Indicación:**

Enfermedad documentada.

**Elección:**

Fluconazol 400 mg VO c/24 hrs.

**Alternativa:**

Anfotericina B 1 mg /kg IV una vez por semana.

Itraconazol 200 mg VO c/12 hrs.

- Herpes simple:

**Indicación:**

Si hay recidivas frecuentes (más de 6 por año) y/o cuadros graves.

**Elección:**

Aciclovir 200-800 mg VO c/8 hrs.

Valaciclovir 500 mg VO c/12 hrs.

Famciclovir 500 mg VO c/12 hrs.

- Herpes zoster:

**Indicación:**

Si hay recidivas o cuadros recurrentes.

**Elección:**

Aciclovir 800 mg VO c/8hrs.

- Candidiasis orofaríngea:

**Indicación:**

Si las recidivas son frecuentes.

**Elección:**

Fluconazol 100-200 mg VO al día o 150 mg VO a la semana.

- Candida esofágica:

**Indicación:**

Cuadros frecuentes o recaídas.

**Elección:**

Fluconazol 100-200 VO c/24 hrs.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, et al. 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.
2. AIDS epidemic update 2007 <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2007/>.
3. Ammassari A, Trotta MP, Murri R, et al. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31(Suppl 3): S123-7.
4. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach. 2006 revision. World Health Organization, 2006. (<http://www.who.int/hiv>).
5. Barlett JG, Gallant JE, Medical Management of HIV Infection 2007. Johns Hopkins University, School of Medicine. Baltimore, Maryland. 2007.
6. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55 (RR-14): 1-17.
7. Branson BM. et al. Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings. Division of HIV/AIDS Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (proposed). United States. *MMWR* 1993; 42 [No. RR-2]: 1—10.
8. Caballero-Hoyos R, Villaseñor-Sierra A. Conocimientos sobre VIH/SIDA en adolescentes urbanos: consenso cultural de dudas e incertidumbres. *Salud Publica Mex*. 2003; 45 (supl 1): S108-S114.
9. Cardozo MJ. et al. VIH 2004. Adaptado de: <http://www.hivmedicine.com> Hoffman-Kamps. 2004.
10. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, patogénesis, diagnosis and management *AIDS*. 2003; 17: S141-S148.
11. CDC. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. *MMWR*. 2001; 50 [No. RR-19]: 1—62.
12. CDC. Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR*. 2001; 50 [No. RR-19]:63--85).
13. Centers for Diseases Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*. 1992; 41 (RR-17): 1-19.
14. Cervantes GM, Sala RM, Segura PF. Osteonecrosis en pacientes con HIV. *AIDS*. 2003; 6: 106-114.
15. Cheever L. Forum for Collaborative HIV Research. What do we know about adherence levels in different populations? Adherence to HIV therapy: Building a bridge to success Washington, D.C. 1999. (<http://www.gwhealthpolicy.org>).
16. Clinical Care Options for HIV. HIV/AIDS Annual Update 2007. (<http://clinicaloptions.com>).
17. Connick E, Lederman MM, Kotzin BL et al. Immune Reconstitution in the First Year of Potent Antiretroviral Therapy and Its Relationship to Virologic Response. *J Infect Dis*. 2000; 181: 358-63.

18. Dean M, Carrington M, Winkler C et al. Genetic Restriction of HIV-1 Infection and Progression to AIDS by a Deletion Allele of the CCR5 Structural Gen. *Science*. 273; 1853-1862.
19. Deeks Steven. Antiretroviral treatment of HIV infected adults. *BMJ* 2006; 332: 1489-93. (<http://bmj.com/cgi/content/full/332/7556/1489>).
20. Developing an evidence-based guide to community preventive services methods. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000; 18: 35-43.
21. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 613-27.
22. Dubé MPL, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 613-627.
23. EBM-Guidelines, Evidence-based medicine. (<http://www.ebm-guidelines.com>).
24. Esté JA, Telenti A. HIV Entry Inhibitors. *Lancet*. 2007; 370: 81-88.
25. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004; 18: 1615-1627.
26. Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-Term CD4+ T-Cell Response to Highly Active Antiretroviral Therapy According to Baseline CD4+ T-Cell Count. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36: 702-13.
27. Gazzard. B. The British HIV Association (BHIVA) treatment guidelines for 2005, *HIV Medicine* 2005; 6 Suppl. 2: S 1-S61. (<http://www.bhiva.org/guidelines/2005/BHIVA-guidelines>).
28. Ghosn J, Wirden M, Ktorza N, et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients. *AIDS*. 2005; 19: 1643-7.
29. Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH. Tercera Edición. México, 2007. (<http://www.salud.gob.mx/conasida>).
30. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. European AIDS Clinical Society, 2008.
31. Guidelines for the treatment of HIV-Infected adults with antiretroviral therapy. British HIV Association, 2008.
32. Guideline for Implementation of antiretroviral therapy in Ethiopia. Ministry of Health - Ethiopia. 2005.
33. Hammer, SM, Saag, MS, Schechter, M, et al. Treatment for Adult HIV Infection. 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2006; 296: 827-843.
34. Heath KV, Montaner JS, Bondy G, Singer J et al. Emerging Drug Toxicities of Highly Active Antiretroviral therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection. *Current Drug Targets*. 2003; 4: 13-22.
35. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS*. 2002; 16: 1119-29.



36. Hirsch MS, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 113-28.
37. HIV/AIDS Progress Reports 2007 [http://www.searo.who.int/en/Section10/Section18/Section2008\\_13202.htm](http://www.searo.who.int/en/Section10/Section18/Section2008_13202.htm).
38. Hojas informativas sobre la atención y tratamiento de la infección por el VIH/SIDA. OPS/OMS. Nicaragua, Octubre 2004.
39. Informal Meeting on National Training Programmes and Patient monitoring Systems for HIV/AIDS care and treatment. World Health Organization. Philippines. 31 January-4 February 2005.
40. International AIDS Society-USA Resistance Mutations Project Panel. Update of the drug resistance mutations in HIV-1. February 3, 2006 ([http://www.iasusa.org/resistance\\_mutations](http://www.iasusa.org/resistance_mutations)).
41. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1070-3.
42. Lederman, HM, Williams PL, Wu JW et al. Incomplete Immune Reconstitution after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients with Severe CD4+ Cell Depletion. *The Journal of Infectious Diseases.* 2003; 188: 1794–803.
43. Liu R, Taxton WA, Choe S et al. Homozygous Defect in HIV-1 Coreceptor Account for Resistance of Some Multiply-Exposed Individuals to HIV-1 Infection. *Cell.* 1996;86:367-367.
44. Lori F, Maserati R, Lisiewicz J et al. Immune Reconstitution and Control of HIV. *HIV Clin Trials.* 2004; 5: 170–182.
45. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B\*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med.* 2008; 358: 568-79.
46. Management of HIV Infection and Antiretroviral Therapy in Adults and Adolescents. World Health Organization. New Delhi, India 2007. ISBN 978 92 9022 289 7
47. May M, Sterne JA, Sabin C, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS.* 2007; 21: 1185-97.
48. Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA.* 2007; 297: 2349-50.
49. Ministerio de Salud de Nicaragua. Estadísticas de VIH 2007. ([www.minsa.gob.ni/bns/sida/doc/Estadísticas\\_VIH\\_2007.ppt](http://www.minsa.gob.ni/bns/sida/doc/Estadísticas_VIH_2007.ppt)).
50. Ministerio de Salud de Nicaragua. Plan Estratégico Nacional de ITS, VIH y Sida. Nicaragua 2006-2010. ([www.minsa.gob.ni/bns/sida/doc/06.pdf](http://www.minsa.gob.ni/bns/sida/doc/06.pdf)).
51. Ministerio de Salud de Nicaragua. Política nacional de Prevención y control de ITS, VIH y Sida. Nicaragua, Agosto 2006. ([www.minsa.gob.ni/bns/sida/doc/07.pdf](http://www.minsa.gob.ni/bns/sida/doc/07.pdf)).
52. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet.* 2007; 370: 407-13.
53. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department

- of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. (<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>).
54. Pautas de tratamiento antirretroviral, Programa Nacional ITS/VIH/SIDA, Ministerio de Salud, Nicaragua, 2005.
55. Phillips AN, Gazzard B, Gilson R, et al. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. *AIDS*. 2007; 21: 1717-21.
56. Protocolos de atención para personas viviendo con VIH/SIDA. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. San Salvador. Noviembre, 2005.
57. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*. Madrid-España. 2005; 23: 279-312.
58. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. Enero 2007 (<http://www.msc.es>).
59. Recomendaciones de la Asociación Nicaragüense de Infectología, 2008.
60. Recomendaciones de SPNS/GEAM/SENBA/SENPE/AEDN/SEDCA/GESIDA sobre nutrición en el paciente con infección por VIH 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2006 (<http://www.msc.es>).
61. Samson M, Libert F, Doranz B et al. Resistance to HIV-1 in Caucasian Individuals Bearing Mutant Alleles of the CCR-5 Chemokine Receptor Gene. *Nature*. 1996; 382: 722-725.
62. Schacker T, Collier AC, Hughes J y cols. Clinical and epidemiologic features of Primary HIV infection. *Ann Intern Med*.1996; 125: 257-264.
63. Seekin EP, King E. Obholz S, McGuire S Editores. HIV/AIDS Annual Update 2007. Clinical Care Options HIV. Coronado, California. Mayo 31-June 3, 2007.
64. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrobial Chemother*. 2006; 57: 167-170.
65. Situación de la epidemia de Sida: informe especial sobre la prevención del VIH: Diciembre de 2007. ONUSIDA/07.27S / JC1322S ISBN 978 92 9 173623 2.
66. Soto LE, Méndez J. et al. Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas que Viven con el VIH/SIDA. Segunda edición, Mexico, 2005-2006.
67. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2283-96.
68. Treatment for Adult HIV Infection. AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2006; 296: 827-843. (<http://www.jama.com>).
69. US Department of Health and Human Services. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and Interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. Rockville, MD: HIV/AIDS Treatment Information Service. (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
70. Vercauteren J, Vandamme AM. Algorithms for the interpretation of HIV-1 genotypic drug resistance information. *Antiviral Res*. 2006; 71: 335-42.
71. WHO Evidence Network. (<http://www.euro.who.int>).

## SITIOS WEB

### AIDSinfo

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

### AIDS Alert

<http://www.ninnet.com/ninnet/aids.html>

### AIDS and HIV Pompidou Center-France

<http://www.ircam.fr/solidarites/sida/index.html>

### AIDS and HIV Resources

<http://www.qrd.org/QRD/www/AIDS.html>

### AIDS and the Law

<http://www.barlinc.org/aids.html>

### AIDS Book Review Journal

[gopher://ucsbuxa.ucsb.edu:3001/11.Journals/.A/.AIDS](http://gopher://ucsbuxa.ucsb.edu:3001/11.Journals/.A/.AIDS)

### AIDS Book Review Journal

<http://www.library.uscb.edu/journals/aids/>

### AIDS Bytes

<http://www.clients.anomtec.com/AidsBytes/>

### AIDS Daily Summary mailing

list: [ben@maggadu.queemet.org](mailto:ben@maggadu.queemet.org)

### AIDS Information

<http://www.ircam.fr/>

### AIDS Mailing List

listserv: [LISTSERV@WUMD.WUSTL.EDU](mailto:LISTSERV@WUMD.WUSTL.EDU)

### AIDS News

listserv: [LISTSERV@RUTGERS.EDU](mailto:LISTSERV@RUTGERS.EDU)

### AIDS Patents Project

<http://patents.cnidr.org/pto/search.html>

### AIDS Project Los Angeles

<http://www.dataounge.com/apla/>

### AIDS Statistics

<http://www.oneworld.org/avert/stats.htm>

**AIDS Therapeutics-Microscopes**

<http://micro.magnet.fsu.edu/micro/gallery/pharm/aids/>

**AIDS virtual library**

<http://planetq.com/aidsvl/index.html>

**AIDS Virus**

<http://www.adventure.com/library/encyclopedia/aids.html>

**AIDS-STAT**

[list:AIDS-STAT-REQUEST@WUBIOS.WUSTL.EDU](mailto:list:AIDS-STAT-REQUEST@WUBIOS.WUSTL.EDU)

**Bionet.immunology**

[news:bionet.immunology](mailto:news:bionet.immunology)

**Bionet.molbio.hiv**

[newsbionet.molbio.hiv](mailto:newsbionet.molbio.hiv)

**Bit.listserv.aidsnews**

[news: bit.listserv.aidsnews](mailto:news:bit.listserv.aidsnews)

**CDC AIDS DAILY SUMMARY**

<http://www.cdcnac.org/summary.html>

**CDC NATIONAL AIDS CLEARINGHOUSE**

<http://cdcnac.aspensys.com:72>

**CONASIDA**

<http://www.ssa.gob.mx/conasida/index.htm>

**HIV Medicine 2003**

[www.hivmedicine.com](http://www.hivmedicine.com)

**HIV/AIDS 2006**

<http://clinicaloptions.com/ccohiv2006>

**HIV/AIDS 2007**

<http://clinicaloptions.com/ccohiv2007>

**HIV/AIDS**

<http://clinicaloptions.com/ccohiv2005>

**HIV/AIDS**

<http://clinicaloptions.com/2004hivupdate>

**JAMA: HIV/AIDS information center**

<http://www.ama-assn.org/special/hiv/hivhome.htm>

**Medical Management of HIV Infection 2004**

[www.hopkins-hivguide.org](http://www.hopkins-hivguide.org)

**Medical Management of HIV Infection 2005-2006**

[www.hopkins-hivguide.org](http://www.hopkins-hivguide.org)

**Protocolo de Atención para personas viviendo con VIH/SIDA**

[sidatel@mspas.gob.sv](mailto:sidatel@mspas.gob.sv)

**SIDA/AIDS**

<http://jeff.dca.udg.mx/sida/sida.html>

**The body: A multimedia AIDS and VIH information resource**

<http://www.thebody.com>

**UCSF AIDS homepage**

<http://hivinsite.ucsf.edu/>

**WHO GLOBAL PROGRAMES ON AIDS**

<http://www.who.ch/un aids.htm>

