

Normas Nacionales
de Tratamiento
Antirretroviral en
Adultos y
Adolescentes
2013

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

AUTORIDADES NACIONALES

PROF. DR. ANTONIO ARBO SOSA
MINISTRO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

DR. FELIX AYALA
VICEMINISTRO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

DRA. CELIA MARTINEZ DE CUELLAR
DIRECTORA GENERAL DE VIGILANCIA DE LA SALUD

PROF.DRA. M.R. VALDEZ CAZENEUVE
DIRECTORA DEL PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE
VIH/SIDA/ITS - PRONASIDA



ASUNCION – PARAGUAY
2013

Ficha Técnica

Título de la obra:

Normas Nacionales de tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes

Programa Nacional de Control de SIDA/ITS. Paraguay 2013

Revisión Técnica y actualización

Dr. Nicolás Aguayo

Prof. Dra. M. R. Valdez Cazeneuve

Elaboración

Dra. Tania Samudio

Dra. Patricia Ovelar

Dra. Gladys López

Aportes, sugerencias y comentarios

Desde el Ministerio de Salud

Pública y Bienestar Social

PRONASIDA

Dra. Amelia Brites

Dra. Gloria Llanes

Dra. Alba Armoa

Dr. Juan Aguilera

Dr. Arnaldo Vera

Dr. Virgilio Lezcano

Instituto de Medicina Tropical (IMT)

Dra. Nidia Cáceres de Mendoza

Dra. Aurelia Taboada

Dr. Aldo Ruiz Díaz

Dr. Isidro Insfrán

Instituto de Previsión Social (IPS)

Dr. Duilio Núñez

Hospital Nacional de Itaugua

Dra. Fátima Ocampo

Dra. Dora Montiel

Xª Región Sanitaria

Dra. Mirian Godoy

Desde los Organismos de Cooperación Internacional

ONUSIDA/ OPS

Dra. Margarita Ferreira

Agosto 2009. 3ª Edición / Asunción – Paraguay

Septiembre 2010. 4ª Edición / Asunción-Paraguay

Enero 2011. 5ª Edición / Asunción – Paraguay

Marzo 2012 6º Edición/Asunción - Paraguay

ISBN: 978-99953-842-8-9

Tirada: 1000 Ejemplares Impresión - 2013

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ABC: Abacavir

APV: Amprenavir

ARV: Antirretroviral/es

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudina

CD4: Tipos de linfocitos que expresan receptores CD4 en su superficie

CDC: Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades

CMV: Citomegalovirus

CV o CVP: Carga viral plasmática

d4T: Estavudina

ddC: Zalcitabina

ddl: Didanosina

DRV: Darunavir

ENF: Enfuvirtide/T20

EFV: Efavirenz

ETR: Etravirina

EV: Endovenoso

FPV: Fosamprenavir

FTC: Emtricitabina

HSV: Virus del Herpes Simple

HVB: Virus de la hepatitis B

HVC: Virus de la hepatitis C

HVA: Virus de la hepatitis A

IDV: Indinavir

IF: Inhibidor de la fusión

II: Inhibidores de la integrasa

IO: Infecciones oportunistas
ITIAN O ITRN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido
ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido
IP: Inhibidor de la proteasa
IV: intravenosa
LCR: Líquido Ceforraquídeo
LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva
LPV/r: Lopinavir/ritonavir
NVP: Nevirapina
NFV: Nelfinavir
MRV: Maraviroc
OMS: Organización Mundial de la Salud
PTI: Púrpura Trombocitopénica Idiopática
PVVS: Personas viviendo con VIH/SIDA
RAL: Raltegravir
RMN: Resonancia magnética nuclear
RTV: Ritonavir
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIRI/SRI: Síndrome de reconstitución inmune
SQV: Saquinavir
T20: Enfuvirtide
TAC: Tomografía axial computarizada
TARV/TAR: Tratamiento antirretroviral
TBC/TB: Tuberculosis
TDF: Tenofovir
TPV: Tipranavir
3TC: Lamivudina
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
VO: vía oral

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I	
Consideraciones general	4
Comentarios	7
Criterios para el inicio de la terapia antirretroviral en adultos y adolescentes	8
Recomendaciones de inicio de TARV	8
Recomendaciones adicionales	9
Objetivos del tratamiento Antirretroviral	10
Métodos para conseguir los objetivos terapéuticos	10
Estadificación de la infección por VIH. Clasificación utilizada por el CDC (Corregida 1993)	11
Categorías clínicas. OMS 2066. Recomendaciones de IMAI	13
Equivalencia de la clasificación clínica en adolescentes y adultos del CDC	23
CAPÍTULO II	
Los fármacos antirretrovirales ARV	24
1- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos	24
2- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los no nucleósidos	26
3- Inhibidores de la proteasa	27
4- Inhibidores de la fusión	28
5- Inhibidores del correceptor CCR5.	28
6- Inhibidores de la Integrasa	28
Efectos adversos de los ARV	29
Frecuencia y tipo de toxicidad del TARV	33

Interacciones medicamentosa de los antirretrovirales	36
Inicio de terapia antirretroviral	41
Ventajas y desventajas de las pautas de tratamiento	42
Pautas de tratamiento antirretroviral de primera línea.	43
Pautas de tratamiento de segunda línea	49
Pautas de tratamiento de tercera línea	50
Síndrome de reconstitución inmune (SIRI)	50
Profilaxis materno infantil del VIH	57
CAPÍTULO III	
Co – infecciones	61
VIH/Tuberculosis	61
VIH/ Hepatitis virales	63
VIH/VHB	63
VIH/VHC	65
Profilaxis post-exposición ocupacional (PPE)	66
ANEXOS	69
BIBLIOGRAFÍA	75

INTRODUCCIÓN

Hace más de dos décadas, la vida de las personas con VIH y SIDA (PVVS) en el mundo seguía un curso inexorable hacia el agotamiento inmunitario completo y finalmente la muerte.

A partir del año 1996, con la aparición de nuevas drogas antirretrovirales (ARV) y su posterior empleo en combinaciones, han cambiado radicalmente las expectativas de vida de estas personas, sobre todo en los países desarrollados.

Si bien estas drogas no son curativas, han mejorado las tasas de morbilidad y reducido la mortalidad, mejorando la calidad y prolongando la vida, revitalizando las comunidades y cambiando la percepción del VIH/SIDA como enfermedad, convirtiéndola en una patología crónica y susceptible de tratamiento.

Actualmente, en los países de recursos limitados, muchas de las personas que precisan tratamiento ARV no tienen acceso al mismo, o bien éste no es continuo y sustentable.

Con el fin de asegurar el tratamiento a todas las personas con VIH y SIDA que lo necesitan, la Organización Mundial de la Salud (OMS) para alcanzar este objetivo propone recomendaciones con un enfoque de Salud Pública, que se fundamenta en los siguientes principios:

- Ampliar los programas de tratamiento ARV para satisfacer las necesidades de las personas con VIH en entornos de recursos limitados.

- Normar y simplificar las pautas de regímenes terapéuticos para imprimir eficacia a la aplicación de los programas de tratamiento.
- Asegurar que los programas de tratamiento ARV se basen en pruebas científicas, para evitar el uso de protocolos de tratamiento deficientes que comprometan el resultado terapéutico de determinados usuarios y favorezcan la aparición de virus resistentes a fármacos antirretrovirales.

Las guías normativas de la OMS están destinadas a una amplia audiencia y espera que cada país adapte las recomendaciones a sus propias circunstancias. La implementación completa e inmediata de estas recomendaciones puede no ser práctica, viable o asequible, sin embargo un planteamiento estratégico a nivel nacional puede llevar a que se logre estas recomendaciones y se debe considerar los 6 principios básicos para orientar la toma de decisiones. (29)

- 1- No dañar
- 2- Accesibilidad
- 3- Calidad del cuidado
- 4- Igualdad de acceso
- 5- Eficaz uso de recursos
- 6- Sostenibilidad

Así mismo por iniciativa de la OMS y el ONUSIDA, en el documento “**Un vistazo al tratamiento 2.0**” tiene por objeto impulsar la expansión del tratamiento de la infección por el VIH mediante la promoción y mejora de la eficiencia, con objetivos a corto, mediano y largo plazo.

Las áreas de trabajo prioritarias de la estrategia del Tratamiento 2.0:

- **Optimizar el tratamiento**
- **Movilizar las comunidades**
- **Facilitar las pruebas de diagnóstico en el punto de atención**
- **Adaptar los sistemas de prestación de servicios**
- **Reducir los costos**

CAPITULO I

CONSIDERACIONES GENERALES

- La monoterapia y la biterapia, no son aceptables para el inicio y seguimiento de la terapia ARV. En la actualidad, el tratamiento antirretroviral en combinaciones de al menos tres drogas constituye el tratamiento de elección de la infección por VIH.
- La evaluación de la situación clínica y el recuento de los linfocitos T CD4 constituyen los elementos básicos para iniciar tratamiento con ARV, y la carga viral se convierte en el instrumento para monitorear la efectividad del tratamiento antirretroviral (TARV).
- Los objetivos del tratamiento incluyen la disminución de la carga viral a fin de recuperar las condiciones inmunológicas con el aumento de los linfocitos TCD4, y así mejorar la calidad y aumentar la expectativa de vida.
- La respuesta terapéutica se monitoriza por los controles clínicos y laboratoriales, la carga viral plasmática (CVP) y la mejoría de la cifra de los linfocitos T CD4.
- La toxicidad a corto, mediano y largo plazo es el factor limitante del TARV. Esto obliga a tomar decisiones compartidas con los usuarios para el inicio de la terapia, especialmente si se encuentran asintomáticos.
- La adherencia al tratamiento juega un papel primordial para la respuesta terapéutica, de ahí la importancia de la aceptación de parte del usuario para el inicio del tratamiento, la selección de esquemas de fácil administración, como los ARV combinados en dosis diaria única o doble.

- Existen diversas pautas de tratamiento similares desde el punto de vista de la potencia antirretroviral. Para la selección de los mismos se debe buscar el equilibrio entre efectividad, seguridad, simplicidad, accesibilidad, disponibilidad e interacciones medicamentosas.
- La complejidad del tratamiento ARV implica que el seguimiento de las personas con VIH debe ser llevado por personal de salud competente y que cuente con infraestructura sanitaria esencial.
- En las PVVS con inmunodepresión avanzada, la restauración del sistema inmunológico, tanto cuantitativa (cifra absoluta de linfocitos TCD4 como cualitativa (calidad de la función inmunitaria), es posible con las pautas actuales de tratamiento antirretroviral (TARV).
- La administración y disponibilidad de ARV no debe provocar un relajamiento en la adopción de medidas para evitar la transmisión del VIH y otros patógenos que comparten el mismo mecanismo de transmisión.
- La prevención secundaria de la infección por el VIH es un aspecto fundamental que no debe olvidarse en la práctica clínica diaria y que debe introducirse de forma sistemática en la educación sanitaria de estas personas y de las personas de su entorno.
- La situación clínica, la cifra de linfocitos TCD4 y la CVP, constituyen los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas y para monitorizar la efectividad del TARV. Tanto la cifra de linfocitos TCD4 como la CVP son parámetros analíticos imprescindibles para la toma de decisiones terapéuticas.
- Ambos tienen valores predictivos independientes acerca de la progresión de la enfermedad. Además, el número de linfocitos TCD4, indica el riesgo de padecer eventos oportunistas y

señala el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas (IO).

- Existe una buena correlación entre la respuesta virológica, la respuesta inmunológica y la respuesta clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso de la progresión de la enfermedad y aumento de la supervivencia).
- Actualmente se sugiere el inicio más temprano del TARV para evitar la lesión inflamatoria producida por el virus en el endotelio vascular y así disminuir el riesgo cardio-vascular.
- Pueden aparecer infecciones víricas o mico bacterias que el paciente ya presentaba en forma subclínica y que se ponen de manifiesto con la restauración del sistema inmune, lo que se denomina: «Síndrome de Reconstitución Inmune».
- Todo paciente debería contar con recuento de linfocitos T CD4 y CVP para el inicio de la terapia, así como para los controles posteriores, contando de esta manera con un monitoreo de laboratorio.
- Los pacientes con co-infección TB/VIH deben iniciar TARV después del inicio del tratamiento antibacilar independiente del recuento de linfocitos TCD4.
- Los esquemas de TARV para los pacientes con co-infección con VHB deben incluir TDF asociado a 3TC o FTC, independiente del estadio clínico e inmunológico.
- Actualmente se dispone de drogas antirretrovirales cuyo espectro de acción son superiores a los primeros ARV, tienen menos efectos adversos, presentan mayor potencia y efectividad, como los nuevos IP o los inhibidores de la Integrasa.

COMENTARIOS

En la actualidad, el TARV con combinaciones de tres fármacos constituye el tratamiento de elección de la infección crónica por el VIH. Estas pautas deben incluir como tratamiento de primera línea a 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN), donde uno de ellos debería ser AZT o ABC o TDF + 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo (ITINN).

En el tratamiento de segunda línea se debe incluir a 2 ITIAN + 1 inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con Ritonavir, siendo los IP de elección el Lopinavir y Atazanavir.

Los esquemas que utilizan 2 ITIAN + 1 ITINN son en general de posología más simples lo que facilita la adhesión al tratamiento. Los esquemas que incluyen IP tienen mayor barrera genética a la resistencia pues necesitan de un acumulo de mutaciones para desarrollar resistencia a diferencia de los ITINN que con una sola o pocas mutaciones se produce una resistencia completa.

El objetivo del tratamiento antirretroviral es reducir y mantener una carga viral plasmática menos de 50 copias/ml ARN/VIH y conservarla suprimida el mayor tiempo posible, por lo que la adherencia al mismo juega un papel fundamental en la duración de la respuesta antiviral. La terapia antirretroviral no es una emergencia y solo debe ser iniciada de acuerdo a los criterios clínicos, laboratoriales y en conformidad de las personas con VIH. En los pacientes sintomáticos se recomienda iniciar TARV, y en los no sintomáticos el inicio de TARV se basará en los criterios que se describen a continuación.

CRITERIOS PARA EL INICIO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS Y ADOLESCENTES

Es indispensable elegir el mejor momento para iniciar tratamiento antirretroviral, donde las personas con VIH deben expresar su consentimiento y tener información clara sobre:

- Objetivos del tratamiento antirretroviral
- El significado del recuento de linfocitos T CD4 y de la CVP
- Adherencia al tratamiento antirretroviral.
- Medicamentos que componen el esquema y los efectos adversos o secundarios.
- La importancia de los hábitos alimentarios, uso de drogas y alcohol.
- Actividades físicas y recreativas.
- Realización periódica de consultas y estudios laboratoriales.

RECOMENDACIONES DE INICIO DE TARV

El inicio del TARV debe basarse en tres elementos: los signos y síntomas, el número de linfocitos T CD4 y la carga viral plasmática.

Es indicación de inicio de TARV las siguientes situaciones:

1. Condiciones definitorias de SIDA.
2. Recuento de linfocitos totales $< 1.200 \text{ mm}^3$ (en caso de no contar con linfocitos T CD4).
3. Cifras de linfocitos T CD4 $= 0 < 350 / \text{mm}^3$.

Considerar el inicio de TARV en PVVS con linfocitos T CD4 $> 350 / \text{mm}^3$ como:

- Edad avanzada > 55 AÑOS

- Comorbilidades
- Disminución de los linfocitos T CD4 > a 120 células por año
- CVP > 100.000 copias/ml ARN/VIH.

TARV DEBE SER INICIADA INDEPENDIENTE DE LA CUANTIFICACIÓN DE CD4 EN:

1. Embarazadas
2. Nefropatías asociadas al VIH.
3. Co-infección con VHB activa
4. Co-infección con VHC activa.
5. Riesgo cardiovascular elevado.
6. Co-infección con TB

RECOMENDACIONES ADICIONALES

1. Realizar evaluación individual de la condición sociocultural y psicológica
 2. Diferir el inicio de TARV, si estas condiciones no están dadas
 3. No se recomienda tratar infección primaria o aguda*
 4. Iniciar profilaxis con ARV en post exposición ocupacional y no ocupacional.
- (Considerar cada caso en forma individual)

***No hay
unanimidades de
criterios por no
existir suficiente
evidencia científica.**

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

1. Supresión máxima y prolongada de la carga viral plasmática.
2. Restablecimiento y conservación de la función inmunológica.
3. Mejorar la calidad de vida.
4. Disminución de la morbilidad y mortalidad relacionadas al VIH.

El objetivo de oro de la terapia antirretroviral es la supresión de la CV a menos de 50 copias/ml en forma prolongada y sostenida.

MÉTODOS PARA CONSEGUIR LOS OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

1. Asegurar el cumplimiento del régimen antirretroviral
2. Respetar la secuencia de los esquemas de tratamiento iniciados
3. Preservar las opciones terapéuticas futuras
4. Empleo oportuno del test de resistencia

ESTADIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH CLASIFICACIÓN UTILIZADA POR EL CDC (CORREGIDA 1993)

Categoría por recuento de CD4	Categoría Clínica A	Categoría Clínica B	Categoría Clínica C
1) >500 cel/mm3	A1	B1	C1
2) 200-499 cel/mm3	A2	B2	C2
3) <200 cel/mm3	A3	B3	C3

 Definitorios de caso de SIDA.

CONDICIONES DE LAS CATEGORÍAS CLÍNICAS (CDC 1993)

Categoría A	Categoría B	Categoría C
Asintomático con o sin adenopatías generalizadas Infección aguda por VIH	- Diarrea de más de 1 mes. - Pérdida de peso < al 10% del habitual. - Herpes Zoster. - Candidiasis oro faríngea. - Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) - Cáncer cervical I ó II - Neuropatía periférica - Leucoplaquia oral - Angiomatosis bacilar - Candidiasis vulvo - vaginal persistentes	- Tuberculosis (TB) en cualquier sitio - Encefalitis por Toxoplasma. - Sarcoma de Kaposi - Neumonía por Neumocistis jirovecii - Criptococosis extra pulmonar - Linfoma primario del cerebro - Leuco encefalopatía multifocal progresiva - Síndrome de consunción (Wasting) - Encefalopatía por VIH. - Herpes simple crónico - Infección por Mycobacterium avium - Criptosporidiasis - Linfoma de Burkitt. - Isosporidiasis > de 1 mes - Linfoma Inmunoblástico. - Candidiasis de bronquios, tráquea, pulmones o esófago - Sepsis por Salmonella recurrente. - Infección por CMV. - Neumonía bacteriana recurrente. - Cáncer cervical invasivo

CATEGORIAS CLINICAS. OMS.2006. RECOMENDACIONES DE IMAI (INTEGRATED MANAGEMENT OF ADOLSCENT AND ADULT).

En los países que no cuentan con estudios para el recuento de los linfocitos T CD4, la clasificación clínica se basa en las patologías que presentan las personas con VIH y de acuerdo a estos estadios se decide el momento adecuado para el inicio del TARV.

CRITERIOS DE EVENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS AL VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES. OMS. 2006

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 1	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Asintomático	Ausencia de síntomas y signos	No aplicable
Linfoadenopatía Persistente generalizada	Ganglios indoloros > 1 cm en dos o más sitios no contiguos (Excluyendo la ingle), en ausencia de causas conocidas y que persisten por tres meses o más.	Histología

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 2	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Pérdida moderada de peso (menor al 10% del habitual)	Pérdida de peso no explicada. En embarazo, falta de aumento del mismo	Pérdida de peso documentada (Menor al 10%)
Infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio alto (evento actual más al menos uno durante los seis meses previos).	Síntomas complejos, como por ejemplo, dolor facial unilateral con rinorrea (sinusitis), dolor e inflamación del oído medio (otitis) o faringoamigdalitis sin elementos de infección viral (ejemplo, resfrío o tos)	Estudios de laboratorio si están disponibles, como cultivo de fluidos corporales apropiados.
Herpes zoster	Exantema vesicular doloroso de distribución dermatómica de un nervio que no cruza la línea media.	Diagnóstico clínico
Queilitis angular	Lesiones en el ángulo de la boca no atribuidos a deficiencia de hierro o vitaminas que usualmente responden al tratamiento antifúngico.	Diagnóstico clínico

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 2	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Queletis angular	Lesiones en el ángulo de las bocas no atribuidas a deficiencia de hierro o vitaminas que usualmente responden al tratamiento antifúngico.	Diagnóstico clínico
Ulceraciones orales recurrentes (dos o más episodios en los últimos seis meses)	Ulceraciones aftoides, típicamente dolorosas con un halo de inflamación y una pseudomembrana amarillo-grisácea	Diagnóstico clínico.
Erupción de pápula pruriginosa	Lesiones papulares pruriginosas y con frecuencia dejan una marcada pigmentación	Diagnóstico clínico
Dermatitis seborreica	Lesión cutánea que afecta comúnmente áreas pilosas (cuero cabelludo, axilas, tronco superior e ingle)	Diagnóstico clínico
Lesión cutánea que afecta comúnmente áreas pilosas (cuero cabelludo, axilas, tronco superior e ingle)	Paroniquia (lecho ungueal colorado, doloroso e inflamado) u onicolisis (separación de la uña de su lecho) o decoloración blanquecina, especialmente proximal con engrosamiento y separación de la uña de su lecho	Cultivo micológico

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 3	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Pérdida de peso severa no explicada (mayor 10% del peso habitual)	Pérdida de peso reportada por el paciente mayor al 10% y visible adelgazamiento de la cara, tronco y extremidades con desgaste evidente; o índice de masa corporal <18,5. Durante el embarazo la pérdida de peso puede estar enmascarada	Pérdida de peso documentada (Mayor al 10%)
Diarrea crónica no explicada de duración mayor a un mes	Diarrea crónica (deposiciones blandas o acuosas tres o más veces por día) de más de un mes de duración.	No se requiere. Se confirma si se observa la presencia de tres o más deposiciones no formadas, y dos o más estudios no muestran patógenos que justifique el cuadro
Fiebre persistente no explicada (intermitente o constante que dura más de un mes)	Reportes de fiebre o sudoración nocturna por más de un mes, intermitente o constante con falta de respuesta a antibióticos o antimaláricos, sin otro foco ostensible de enfermedad. El paludismo debe ser excluido en área endémicas	Fiebre documentada que excede los 37,6° C con hemocultivos negativos, Ziehl-Nielsen (ZN) negativos, tinción para Plasmodium spp negativa, RX de tórax normal o sin cambios y ausencia de foco obvio de infección.

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 3	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Candidiasis oral	Placas blanquecinas de aspecto cremosos que pueden ser removidas (forma Pseudomembranosa) o parches rojos en la lengua, paladar o mucosas yugal, usualmente dolorosas o molestas (forma eritemotosa)	Diagnóstico clínico
Leucoplasia oral vellos	Lesiones pequeñas finas blancas, lineales o corrugadas en los bordes laterales de la lengua, que no pueden ser removidas.	Diagnóstico clínico.

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 4	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Síndrome adelgazamiento por HIV	Pérdida involuntaria e inexplicable de peso (mayor al 10% del habitual) con obvio desgaste o índice de masa corporal menos a 18,5 y diarrea crónica inexplicable (ver arriba) o reportes de fiebre o sudoración nocturna prolongada inexplicable.	Pérdida de peso documentada (mayor al 10%) y dos o más deposiciones no formadas negativas para patógenos o fiebre documentada que excede los 37,6° C con hemocultivos, tinción para Plasmodium spp negativa, RX de tórax normal o sin cambios y ausencia de foco evidente de Infección.
Neumonía Pneumocystis jirovecii	Disnea de esfuerzo o tos no productiva de reciente comienzo (3 meses previos), taquipnea y fiebre; y RX de tórax con infiltrados intersticiales difusos bilaterales y ausencia de evidencia de neumonía bacteriana, crepitantes bilaterales a las auscultación (con o sin reducción de la entrada de aire)	Citología o microscopia inmunofluorescente de esputo inducido o lavado bronco alveolar (BAL) o Histología de tejido pulmonar.

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 3	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Infección por herpes simples virus (HSV) crónica (oro-labial, genital o ano-rectal) de más de un mes de duración o visceral independientemente de su duración	Ulceraciones dolorosas y progresivas anogenitales y oro-labiales; lesiones causadas por HSV recurrentes por más de un mes. Historia de episodios previos. La infección visceral requiere diagnóstico definitivo.	Cultivo positivo o PCR DNA positiva para HSV o citología/histología compatible
Candidiasis esofágica	Inicio reciente de dolor Retro-esternal o dificultad para tragar (comida y fluidos) en presencia de Candidiasis oral.	Apariencia macroscópica en la endoscopia o broncoscopia o estudio de Microscópico/histológico.
Tuberculosis extrapulmonar	Enfermedad sistémica (ejemplos: fiebre, sudores nocturnos, debilidad y pérdida de peso). Otra evidencia de tuberculosis extrapulmonar o diseminada varia con el sitio: pleural, pericárdica, peritoneal, meníngea, adenopatías mediastinales o abdominales y osteítis. La infección por M. tuberculosis de pequeños ganglios periféricos está	Aislamiento del M. tuberculosis o histología compatible del sitio apropiado o evidencia radiológica de TBC miliar (sombras miliares pequeñas o micromódulos en forma difusa y homogénea) en la radiografía del tórax.

	considerada una forma extrapulmonar menos severa.	
Sarcoma de Kaposi	Apariencia típica en piel u orofaringe de parches inicialmente planos con colores rosas o rojizos lesiones que usualmente evolucionan a placas violáceas o nódulos	Apariencia macroscópica a la endoscopia o broncoscopia, o diagnóstico histológico.
Enfermedad por citomegalovirus (CMV) aparte de la localización hepática, bazo o ganglios linfáticos.	Retinitis asilada: puede ser diagnosticada por médicos clínicos con experiencia. Lesiones típicas al fondo de ojo: pequeños parches de emblanquecimiento retinal con bordes variables, de crecimiento frecuentemente siguiendo a los vasos y asociadas con vasculitis, hemorragias y necrosis de la retina	Histología compatible o infección por CMV demostrada en el líquido cefalorraquídeo o PCR DNA.
Toxoplasmosis del sistema nervioso central	Inicio reciente de alteraciones focales neurológicas o reducción en el nivel de conciencia y respuesta dentro de los diez días a la terapia específica.	Inicio de alteraciones focales neurológicas o reducción en el nivel de conciencia y respuesta dentro de los diez días a la terapia específica.

EVENTO CLÍNICO ESTADO CLÍNICO 4	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Encefalopatía por HIV	Hallazgos clínicos de disfunción cognitiva y/o motora que interfiere con actividades de la vida diaria, progresivas a lo largo de semanas o meses en ausencia de una enfermedad concurrente o condición, fuera de la infección por HIV, que pudiera explicar estos hallazgos	Diagnóstico de exclusión y, si está disponible, neuroimágenes (TAC o RMN).
Criptococcosis extrapulmonar (incluyendo meningitis)	Meningitis: usualmente subaguda, fiebre con cefalea progresiva severa, meningismo, confusión, cambios en la conducta que responden a terapia específica.	Aislamiento del <i>Cryptococcus</i> neoformans de un sitio extrapulmonar o antígeno positivo en LCR/sangre.
Infección diseminada por microbacterias no tuberculosas	Síndrome prolongado. febril	Hallazgo de especies de microbacterias fecal, sangre, fluidos u otros tejidos corporales, excluyendo pulmones.
Leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Trastornos neurológicos.	Enfermedad neurológica progresiva (disfunción cognitiva/alteraciones del habla o equilibrio, pérdida de visión, debilidad en miembros inferiores y parresias de nervios craneales) junto con lesiones hipotensas en

		sustancia blanca en estudios de imágenes o PCR positiva para virus JC (JCV) en LCR.
Cryptosporidiosis (con diarrea de más de un mes de duración)	Diarrea crónica.	Quistes identificados mediante tinción de ZN modificada de heces no formadas.
Isosporidiasis crónica	Diarrea crónica.	Identificación de Isospora belli.
Bacteriemia recurrente por salmonella no-typhi	Síndrome febril, diarrea Hepatoesplenomegalia.	Hemocultivos.
Micosis diseminada (coccidioidomicosis, histoplasmosis)	Fiebre, lesiones en piel, dificultad respiratoria.	Histología, detección de antígenos o cultivos de materiales clínicos o sangre.
Linfoma cerebral primario. No-Hodgkin u otro tumor sólido asociado con el HIV.	Trastornos neurológicos, Hipertensión endocraneana.	Histología de material relevante o, para tumores del sistema nervioso central, técnicas de neuro imágenes
Carcinoma cervical invasivo	Sangrado vaginal, leucorrea.	Histología o citología.
Leishmaniasis visceral	Síndrome febril prolongado hepatoesplenomegalia.	Histología (visualización de amastigotes) o cultivo de cualquier material apropiado.
Nefropatía asociada al HIV	Hipertensión arterial, edema, fatiga.	Biopsia renal.
Cardiomiopatía asociada al HIV	Taquicardia, arritmias, disnea	Cardiomegalia y evidencia de pobre función ventricular izquierda confirmada por eco cardiografía

EQUIVALENCIA DE LA CLASIFICACIÓN CLÍNICA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS DEL CDC 1993 Y DE LA OMS 2006

ADOLESCENTES Y ADULTOS DEL CDC 1993 Y DE LA OMS 2006

1. ENFERMEDAD INICIAL: Abarca el período comprendido entre el inicio de la infección y la seroconversión. Puede acompañarse o no de manifestaciones clínicas. Corresponde clasificación A del CDC y 1 de la OMS.

2. ENFERMEDAD TEMPRANA: Incluye el período de portación asintomática y la Linfadenopatía generalizada persistente. Corresponde a los estadios 1 y 2 de la OMS y A del CDC.

3. ENFERMEDAD MODERADA: Comprende a los complejos relacionados con el SIDA y las infecciones menores no marcadoras. Corresponde al estadio 3 de la OMS y B del CDC.

4. ENFERMEDAD AVANZADA: Comprende a las IO mayores, la demencia o la encefalopatía sub-aguda, los tumores y el síndrome de Wasting. Corresponde al estadio 4 de la OMS y C del CDC.

CAPITULO II

LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES (ARV)

Los antirretrovirales (ARV) se dividen en familias de acuerdo a su mecanismo de acción, inhibiendo ya sea, la transcripta reversa, la proteasa del virus, o la unión del virus a las proteínas, e impidiendo la fusión del mismo con los linfocitos o los co-receptores específicos.

1. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS

GUIA DE TARV

PREVIO 2010	2011 Y 2012	PRESENTACIÓN	DOSIS
Zidovudina (AZT)	Zidovudina (AZT)	Cápsula 100 mg Fco. amp. 20 mg/ml 10 cc Solución oral 10 mg/ml	300 mg c/ 12 hs V.O
Lamivudina (3TC)	Lamivudina (3TC)	Comprimido 150 mg	150 mg c/ 12 hs V.O
Zalcitabina (ddC)		Comp. Combinados AZT/3TC 300/150 mg	300/150 mg c/ 12 hs. VO

PREVIO 2010	2011 Y 2012	PRESENTACIÓN	DOSIS
Didanosina (ddl)	Didanosina (ddl)	Tableta 100 - 250 - 400 mg	400 mg c/24 hs. VO 250 mg. si el peso es < 60 Kg)
Zidovudina/ Lamivudina	Zidovudina/Lamivudina	Comp. Combinados AZT/3TC 300/150 mg	300/150 mg c/ 12 hs. VO
Estavudina (d4T)	Estavudina (d4T)	Cápsula de 30 mg	30 mg c/12hs VO
Abacavir (ABC)	Abacavir (ABC)	Comprimidos 300 mg	300 mg c/12 hs VO
Emtricitavina (FTC)	Emtricitavina (FTC)	Cápsula 200 mg	200 mg c/ 24 hs VO
Tenofovir (TDF)	Tenofovir (TDF)	Comprimido 300 mg	300 mg c/24 hs VO
Emtricitavina/Tenofovir (FTC/TDF)	Emtricitavina/Tenofovir (FTC/TDF)	Comprimido 200/300 mg	200/300 mg c/24 hs V.O

2. INHIBIDORES DE LA TRASNCRIPTA INVERSA NO NUCLEOSIDOS (ITINN O ITRNN)

GUIA DE TARV

PREVIO 2010	2011 y 2012	PRESENTACION	DOSIS
Nevirapina (NVP)	Nevirapina (NVP)	Comprimido 200 mg - Solución oral 10 mg/ml	200 mg c/24 hs x 14 días, luego 200 mg c/12 hs VO
Efavirez (EFV)	Efavirez (EFV)	Cápsula 600 mg.	600 mg cada día. VO
	Etravirine (ETR)	Comprimidos 100 mg.	200 mg cada 12 hs. VO

3. INHIBIDORES DE LA PROTEASA

GUIA DE TARV

PREVIO 210	2010 y 2012	PRESENTACION	DOSIS
Indinavir (IDV)	Indinavir (IDV)	Cápsulas 400 mg.	IDV 800 mg. + RTV 100 mg c/ 12 hs. VO
Ritonavir (RTV)	Ritonavir (RTV)	Capsulas 100mg	100 mg c/ 12 hs. VO
Saquinavir (SQV)	Saquinavir (SQV)	Comprimidos de 250 y 500 mg.	SQV 1.000 mg + RTV 100 mg. c/ 12 hs. VO
Nelfinavir (NFV)	Nelfinavir (NFV)	Comprimidos 250 mg.	1.250 mg c/ 12 hs. VO
Lopinavir/ ritonavir	Lopinavir/ ritonavir	Comprimidos LPV/r 200/50 mg.	LPV/r 200/50 mg 2 comp. c/ 12 hs VO
Fonsamprena- vir (FPV)	Fonsamprenavir	Comprimidos 700 mg.	FPV 700 mg + RTV 100 mg c/ 12hs VO
Atazanavir (ATV)	Atazanavir	Cápsulas 150, 200 y 400 mg/día	ATV 300 mg + RTV 100 mg o ATV 400 mg. c/ 24 hs. VO
Darunavir(DRV)	Darunavir	Comprimidos 300 mg.	DRV 600 mg + RTV 100 mg. c/ 12hs VO

* Todos lo IP deben combinarse con Ritonavir a excepción del Nelfinavir.

4. INHIBIDORES DE FUSIÓN (IF)

GUIA DE TARV

PREVIO 210	2010 y 2012	PRESENTACION	DOSIS
Enfuvirtide (T20)	Enfuvirtide (T20)	Polvo liofilizado para inyección, 1 mg de Enfuvirtide. La reconstitución con 1,1 ml de agua estéril.	90 mg (1 ml) S.C. c/ 12hs.

5. INHIBIDORES DEL RECEPTOR CCR5

GUIA DE TARV

PREVIO 210	2010 y 2012	PRESENTACION	DOSIS
Maraviroc*	Maraviroc*	Comprimidos de 150 y 300 mg	150 mg; 300 mg ó 600 mg c/ 12 hs** V.O

* Para su utilización realizar test de Tropismo.

** Indicar en forma de mono droga, sin combinar con Ritonavir

** Dependiendo de la combinación con otros fármacos.

6. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (II)

GUIA DE TARV

PREVIO 210	2010 y 2012	PRESENTACION	DOSIS
Raltegravir (RTV)	Raltegravir	Tabletas de 400 mg.	400 mg. c/ 12 hs. V.O

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIRRETROVIRALES (ARV)

Los ARV pueden producir numerosos efectos secundarios, que pueden presentarse al inicio de la terapia, o a mediano y largo plazo.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANALOGO DE LOS NUCLEOSIDOS/NUCLEOTIDOS (ITIAN)

DROGAS	EFFECTOS
• AZT (Zidovudina)	Anemia, neutropenia, cefalea, náuseas, mareos, lipodistrofia, acidosis láctica
• ddl (Didanosina)	Pancreatitis, neuropatía periférica, diarrea, mialgia.
• d4T (Estavudina)	Neuropatía periférica, aumento de transaminasas, estomatitis, lipodistrofia, acidosis láctica, pancreatitis.
• 3TC (Lamivudina)	Usualmente bien tolerado. Puede producir neuropatía periférica, hepatitis, pancreatitis, además cefalea, náuseas, vómitos, fiebre, artralgia.
• ABC (Abacavir)	Fiebre, rash, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disnea, mialgia, aumento de enzimas hepáticas, linfopenia.
• FTC (Emtricitavina)	Cefalea, intolerancia gástrica, anemia, neutropenia, lipodistrofia.
• TDF (Tenofovir)	Cefalea, fatiga, náuseas, vómitos, flatulencias, esteatosis hepática, proteinuria, dolor abdominal, insuficiencia renal.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANALOGO DE LOS NUCLEOSIDOS (ITINN)

DROGAS	EFFECTOS
NVP (Nevirapina)	Rash cutáneo, que puede ser grave hasta llegar al Steve Johnson, fiebre, aumento de transaminasas, hepatitis medicamentosa.
EFV (Efavirez)	Rash cutáneo, insomnio, pesadilla, dificultad para conciliar el sueño, síntomas neuropsiquiátricos, aumento de transaminasas, efectos teratogénicos.
ETV (Etravirina)	Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, neuropatía periférica e hipertensión arterial, erupción cutánea

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

DROGAS	EFFECTOS
IDV (Indinavir)	Nefrolitiasis, dislipidemias, lipodistrofia, hiperbilirrubinemia benigna, xerodermia exodérmica (uña encarnada), rash cutáneo, náuseas, gusto metálico en la boca, alteración visual y resistencia a la insulina.
RTV (Ritonavir)	Intolerancia gástrica, hepatitis, dislipidemias, hiperglucemia, vómito, parestesia en torno a la boca y miembros, astenia.
SQV (Saquinavir)	Cefalea, lipodistrofia, dislipidemias, diarrea.
NFV (Nelfinavir)	Cefalea, lipodistrofia, dislipidemias, diarrea
APV (Amprenavir)	Exantema, cefalea, diarrea, lipodistrofia
FPV (Fonsamprenavir)	Diarrea, cefalea, exantema, dislipidemias, aumento de enzimas hepáticas
LPV/r (Lopinavir ritonavir)	Diarrea, dislipidemias, lipodistrofia
TPV (Tipranavir)	Dislipidemias, lipodistrofia

DROGAS	EFFECTOS
ATV (Atazanavir)	Aumento de bilirrubina indirecta, náuseas, vómitos, dolor abdominal, lipodistrofia
DRV (Darunavir)	Cefalea, náuseas, diarrea, erupción cutánea, hepatotoxicidad, hiperglicemia, redistribución de la grasa corporal

INHIBIDORES DE LA FUSION (IF)

DROGA	EFFECTO
T20 (Enfuvirtide)	Reacción en el lugar de la aplicación, dolor eritema, prurito, cefalea, fiebre, leucopenia, neumonía.

INHIBIDORES DE RECEPTOR CCR5

DROGA	EFFECTO
MRV (Maraviroc)	Rash cutáneo, dolor abdominal, mialgia, trastornos del sueño, trastornos cardiovasculares, hepatitis, colitis y cirrosis hepática.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (I.I.)

DROGA	EFFECTO
RAL (Raltegravir)	Náuseas, vómitos, cefalea, diarrea, prurito, vértigo y fatiga.

REACCIONES POTENCIALMENTE FATALES

Necrosis Hepática.....	NVP
Síndrome Steven- Johnson....	*NVP, *EFV, ABC, FPV y ddl
Acidosis Láctica.....	ddl, d4T, **ABC, **TDF, **3TC, **FTC
Pancreatitis.....	ddl, d4T, ddC y 3TC***

*más frecuente; **menos frecuentes; ***raro

TOXICIDADES ASOCIADAS CON MÁS FRECUENCIA A LOS ARV*

Toxicidad hematológica	Supresión de la médula ósea inducida por drogas; se observa más comúnmente con AZT (anemia, neutropenia).
Disfunción mitocondrial	Observada con la mayoría de los ITIAN; incluye acidosis láctica, toxicidad hepática, pancreatitis, neuropatía periférica, lipoatrofia y miopatía.
Toxicidad renal	Nefrolitiasis, observada generalmente con IDV; disfunción tubular renal, asociada con TDF.
Otras anomalías metabólicas	Más comunes con los IP; incluyen hiperlipidemia, acumulación de grasas, resistencia a la insulina, diabetes y osteopenia.
Reacciones alérgicas	Erupciones cutáneas y reacciones por hipersensibilidad; más comunes con los ITINN, pero también se pueden observar con ciertos ITIAN como ABC y algunos IP.

*Cuadro 9. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y El Caribe: en la ruta hacia el acceso universal. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. OPS 2008

Frecuencia y tipo de toxicidad del TARV

Hematológicas

Los trastornos hematológicos con frecuencia están asociados al uso de ARV, en especial el uso de la Zidovudina (AZT), produciendo anemia y/o neutropenia frecuentemente por freno medular, lo que conlleva a una suspensión del AZT y posterior cambio a otra droga, como alternativa se sugiere el ABC, TNF o ddI. Por lo que en los regímenes que contienen AZT se recomienda vigilar la hemoglobina (Hb) antes de iniciar tratamiento y a los 15 días de haber iniciado, así como después en función de los signos y síntomas, a los 1 mes de iniciado y luego cada 3 o 6 meses. No administrar AZT si la Hb es $\leq 8\text{g/dl}$.

Metabólicas y cambios morfológicos

Las principales alteraciones metabólicas relacionadas con el TARV son acidosis láctica, dislipemia, cambios morfológicos (acumulación de grasas y lipoatrofia), alteraciones del metabolismo de la glucosa y reducción de la densidad mineral ósea.

Los efectos adversos metabólicos de los TARV pueden estigmatizar al paciente y la hiperlipidemia y la resistencia a la insulina pueden incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo.

Acidosis láctica: es una complicación rara pero grave de la terapia con ITIAN. Se produce por una disfunción mitocondrial secundaria a la inhibición de la enzima ADN. Las tasas de acidosis láctica son superiores en los regímenes que contienen d4T.

Hiperlactatemia: sintomática se desarrolla lentamente y se caracteriza por varios síntomas inespecíficos entre los que se incluyen disnea e hiperventilación, dolor abdominal, fatiga y pérdida de peso. El manejo de la hiperlactatemia sintomática incluye la discontinuación de todos los antirretrovirales. Debe esperarse un mínimo de 4 semanas antes de reintroducir un régimen alternativo que no debe incluir d4T ni AZT, sustituyendo estos fármacos por TDF o ABC.

Lipoatrofia: se caracteriza por la pérdida de grasa subcutánea de la cara, los miembros superiores e inferiores y/o glúteos, con preservación de la masa muscular. Los factores de riesgo para el desarrollo de la lipoatrofia incluyen la edad y el uso de ITIAN, con más frecuencia el d4T pero puede ocurrir también con AZT, ddl. El manejo de elección es la sustitución por TDF o ABC.

Acumulación de grasas: La acumulación localizada de tejido adiposo en el tronco superior, el cuello, la región cervicodorsal, el abdomen y las mamas está claramente descrita en pacientes que reciben TARV. La acumulación grasa se ha observado en particular en pacientes tratados con IP. Los factores de riesgo incluyen la edad, un menor recuento de CD4, un mayor índice de masa corporal al momento de iniciar la terapia y la raza blanca. La sustitución de un esquema basado en IP por un régimen basado en ITINN o ITIAN no parece mejorar la acumulación de la grasa.

Alteraciones de los lípidos: Los IP con la excepción del Atazanavir no reforzado, el EFV y los ITIAN pueden aumentar los niveles de triglicéridos y colesterol. En pacientes vírgenes de TARV, el d4T y el AZT se asocian a un mayor aumento de los triglicéridos y el colesterol en comparación con el TDF. Una elevación grave de los triglicéridos puede resultar en pancreatitis.

Renales

Las alteraciones de la funcionalidad pueden estar relacionadas a la misma infección, o por efecto de los antirretrovirales especialmente relacionado al TDF, presentando un aumento de las proteínas en orina y niveles elevados de urea y creatinina en sangre que pueden ocasionar una disfunción renal y producir insuficiencia renal. En los regímenes que contienen TDF se recomienda, si es posible, que se calcule el aclaramiento de creatinina antes del inicio del tratamiento y cada 6 meses.

Toxicidades de los ARV de primera línea y sustituciones recomendadas*

ARV	Toxicidad asociada habitualmente	Cambio sugerido
ABC	Reacción de hipersensibilidad Anemia grave o neutropenia Intolerancia gastrointestinal grave	AZT o TDF o ddl ABC o TDF o ddl
AZT	Acidosis láctica	TDF o ABC
d4T	Acidosis láctica Lipoatrofia / síndrome metabólico Neuropatía periférica	TDF o ABC AZT o TDF o ABC
TDF	Toxicidad renal	AZT o ABC o ddl
EFV	Toxicidad persistente y grave del sistema nervioso central Reacción de hipersensibilidad Hepatitis	NVP o TDF o ABC o un IP/r EFV o TDF o ABC o un IP/r
NVP	Reacción de hipersensibilidad Erupción cutánea grave o que amenaza la vida (síndrome de Stevens-Johnson)	TDF o ABC o un IP/r

*Cuadro 12. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y El Caribe: en la ruta hacia el acceso universal. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. OPS 2008

INTERACCIONES MEDICAMENTOSA DE LOS ANTIRRETROVIRALES

Las interacciones farmacológicas de otros medicamentos con los antirretrovirales pueden provocar modificaciones de estos o en otros fármacos llevando a un aumento o disminución de los efectos farmacocinéticos o farmacodinámicos o de ambos. Por lo tanto existen drogas que están contraindicadas y constituyen un problema en el tratamiento de las PVVS, ya que pueden tener una importante repercusión clínica. Las más relevantes interacciones ocurren a nivel del metabolismo de los fármacos, donde diferentes sistemas enzimáticos están implicados, que pueden comportarse como inductores o inhibidores.

La inducción del metabolismo producirá una disminución de las concentraciones de los fármacos, pudiendo disminuir la eficacia del TARV, en cambio la inhibición ocasionará un aumento en la concentración con mayor riesgo de la toxicidad.

La relevancia de estas interacciones se justifica porque pueden producir aumento de la toxicidad o disminuciones de la eficacia de los fármacos implicados que cuando nos referimos a los antirretrovirales, puede significar el abandono del tratamiento por efectos adversos o la aparición de mutaciones de resistencia que pueden conllevar fracaso al tratamiento y pérdidas de opciones terapéuticas para los pacientes. Se deben evitar o tener precaución en la combinación de antirretrovirales con ciertos grupos terapéuticos y priorizar alternativas.

En el siguiente cuadro se presentan algunas de las drogas que con más frecuencia presentan algún tipo de interacción y su relación con las comidas.

Principales interacciones medicamentosas y relación con los alimentos de los antirretrovirales

ANTIRRETRO- VIRALES	CONTRAIN- DICADOS	POTENCIAL INTERACCIÓN	ALIMENTOS
ITIANN			
ZIDOVUDINA		COTRIMOXAZOL, ANFOTERICINA B, FLUCONAZOL, FLUCITOSINA, DAPSONA	Alejado de las comidas
LAMIVUDINA		COTRIMOXAZO, GANCICLOVIR	Sin relación
ABACAVIR			Alejado de las comidas o con alimentos bajos en grasa
TENOFOVIR		ANFOTERICINA B, GANCICLOVIR, AMINOGLUCOSIDO	Sin relación
EMTRICITABI- NA			Sin relación
DIDANOSINA		DAPSONA, QUINOLONAS, KETOCONAZOL, ITRACONAZOL.	Alejado de las comidas

ANTIRRETRO VIRALES	CONTRAINDICADOS	POTENCIAL INTERACCIÓN	ALIMENTOS
ITINN			
NEVIRAPINA	KETOCONAZOL RIFAMPICINA	ITRACONAZOL, CASPOFUNGINA, ROFABUTINA, ALPRAZOLAN FLUOXETINA, SERTRALINA,	
EFAVIRENZ	CLARITROMICINA, AZTEMIZOL *	CASPOFUNGINA*, ALPRAZOLAN, SERTRALINA	
ETRAVIRINA			

ANTIRRETRO VIRALES	CONTRAINDICADOS	POTENCIAL INTERACCIÓN	ALIMENTOS
INHIBIDORES DE LA PROTEASA			
LOPINAVIR/RI TONAVIR	RIFAMPICINA***, AZTEMIZOL, CARBAMAZEPINA, CLONAZEPAN SINVASTATINA, LOVASTATINA****	CLARITROMICINA, KETOCONAZOL, ITRACONAZOL, AMITRIPTILINA, FLUOXETINA, SERTRALINA,	Con alto contenido en grasas.
ATAZANAVIR		CLARITROMICINA, OMEPRAZOL	Con alimentos
RITONAVIR	RIFAMPICINA , METRONISAZOL, PIROXICAN, SINVASTATINA, LOVASTATINA, AZTEMIZOL	CLINDAMICINA, CLARITROMICINA ERITROMICINA, KETOCONAZOL, ITRACONAZOL DOMPERIDONA, ONDANSETRON, OMEPRAZOL, LANZOPRAZOL, AMIODARONA	Con alimentos

Normas Nacionales de tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes

ANTIRRETROVIRALES	CONTRAINDICADOS	POTENCIAL INTERACCIÓN	ALIMENTOS
SAQUINAVIR	RIFAMPICINA, RIFABUTINA AZTEMIZOL, FENOBARBITAL, SINVASTATINA, LOVASTATINA	ITRACONAZOL, CLARITROMICINA, ALPRAZOLAN	Con alimentos
DARUNAVIR		RIFAMPICINA, ASTEMIZOL, ERGOTAMINA, SINVASTATINA, LOVASTATINA	Sin relación
NELFINAVIR	RIFAMPICINA , AZTEMIZOL, SINVASTATINA, LOVASTATINA	ALPRAZOLAN	
AMPRENAVIR	RIFAMPICINA, SINVASTATINA, LOVASTATINA, AZTEMIZOL	ERITROMICINA, KETOCONAZOL, ITRACONAZOL, ALPRAZOLAN, FLUOXETINA, SERTRALINA	Con alimentos

ANTIRRETROVIRALES	CONTRAINDICADOS	POTENCIAL INTERACCIÓN	ALIMENTOS
INHIBIDORES DE RECEPTORES			
MARAVIROX		RIFAMPICINA, KETOCONAZOL, CLARITROMICINA, FLUCONAZOL	Sin relación

ANTIRRETROVIRALES	CONTRAINDICADOS	POTENCIAL INTERACCIÓN	ALIMENTOS
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA			
RALTEGRAVIR		RIFAMPICINA, OMEPRAZOL	Sin relación

*Entre los antihistamínicos es de elección la Cetirizina

** considerara aumentar la dosis de 50mg a 70mg diario tras dosis de carga de 70mg.

***La rifampicina disminuye los niveles plasmáticos del: EFV, MRV, y no está recomendado con la NVP y ETV

****Alternativas: atorvastatina, pravastatina, fluvastatina

Comentarios

- **Los ergotamínicos** interaccionan con todos los fármacos ARV
- **Sildenafil:** no exceder la dosis de 25mg en 48hs
- **Beta-bloqueantes,** es de elección el Atenolol
- **Anticonceptivos hormonales:** el uso de etinilestradiol está contraindicada con IP, los ITINN también interaccionan de con etinilestradiol, únicamente Etravirina se puede administrar con cierta seguridad, el Maraviroc y raltegravir no poseen interacciones relevantes con etinilestradiol. El único anticonceptivo libre de interacciones cuando se administra conjuntamente con los antirretrovirales es la medroxiprogesterona IM
- **El Ritonavir:** disminuye los niveles séricos de la teofilina

INICIO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Entre los aspectos a considerar para seleccionar una pauta adecuada de tratamiento antirretroviral (TARV), deben tenerse en cuenta:

-
- **La potencia de los mismos.**
 - **Los efectos secundarios o adversos.**
 - **La adherencia al tratamiento, la posibilidad de futuras opciones terapéuticas.**
 - **Las enfermedades preexistentes o concomitantes.**
 - **El embarazo.**
 - **La administración simultánea de otros medicamentos.**
 - **El riesgo de adquisición primaria de cepas resistentes.**
 - **La accesibilidad y disponibilidad.**
-

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO

A- CON DOS ANÁLOGOS NUCLEÓSIDOS (ITIAN) + 1 ANÁLOGO NO NUCLEÓSIDO (ITINN) TIENEN VENTAJAS Y DESVENTAJAS

VENTAJAS	DESVENTAJAS
- Son fármacos accesibles. - El número de comprimidos es razonable. - Alta potencia virológica	- La aparición de fármaco resistencia. - El riesgo de hepatotoxicidad e hipersensibilidad dérmica por NVP. - Los efectos teratogénicos del EFV, lo cual obliga a manejarlo con cuidado en mujeres - La neuropatía y la acidosis láctica producida por la asociación del d4T + ddl. - La pauta con ABC es cómoda pero hay riesgo de reacciones importantes de hipersensibilidad

B- CON 2 ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (ITIAN) + INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP) TIENEN VENTAJAS Y DESVENTAJAS

VENTAJAS	DESVENTAJAS
- La potencia y eficacia de los mismos. - Supresión de carga viral a menos de 1.000 copias/ml en 4 a 8 semanas. - Mejor perfil de toxicidad	• Mayor número de comprimidos. • Menor disponibilidad. • Los efectos colaterales a corto, mediano y largo plazo

PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADAS PARA LOS ADULTOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

En pacientes que aún no han iniciado tratamiento se recomienda comenzar con los esquemas de primera línea, que son regímenes basados en 2 ITIAN + 1 ITINN. Los mismos son adecuados a la mayoría de los pacientes (embarazadas, coinfección con TB o VHB). Además estos esquemas son eficaces, de fácil posología y mejor perfil de toxicidad.

Tabla 1

Combinaciones sugeridas de ARV para pacientes libres de tratamiento (NAIVE)

ESQUEMAS	JUSTIFICACIÓN/UTILIDAD
• AZT*+3TC+EFV	Recomendado además en presencia de coinfección con TB
• AZT+3TC+NVP**	Recomendado en Embarazadas en 1º trimestre, (pudiendo utilizarse EFV en el 2º y 3º trimestre)
• TDF*+3TC(o FTC) + EFV	Recomendado en presencia de coinfección con VHB
• TDF+3TC(o FTC) + NVP	Considerado eficaz contra VHB

*el uso del AZT y el TDF, en reemplazo del d4T reduce el riesgo de acidosis láctica y toxicidad mitocondrial.

**en mujeres embarazadas con CD4 entre 250 y 350cel/mm³ se aconseja monitoreo clínico y laboratorio sobre todo los primeros 3 meses.

PUNTUACIONES REFERENTE AL TARV

- 1- Existen beneficios y riesgos en cuanto al inicio temprano del TARV, lo que significa que el paciente estará expuesto al TARV por más tiempo. El impacto del inicio temprano sobre la adherencia es incierto.
- 2- Las nuevas opciones de drogas son altamente efectivas, durables, convenientes, bien toleradas y con mínima evidencia de toxicidad a largo plazo.
- 3- Existe experiencia clínica limitada con la combinación de fármacos ARV de las tres familias (ITIAN, ITINN e IP); aunque este TARV puede ser muy potente, su complejidad, toxicidad y la limitación de futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso no lo hace recomendable como TARV de inicio. Lo mismo ocurre con las pautas que incluyen solamente dos IP.
- 4- La combinación de un ITINN y un IP ha demostrado una eficacia similar al tratamiento triple con IP en un estudio reciente, pero no así en otros, y probablemente resulte más tóxica en especial respecto al impacto en el metabolismo Lipídicos.
- 5- Los inhibidores de la fusión (Enfuvirtide o T-20) no se utilizan en la terapia de inicio y deben reservarse para pacientes con fracaso a regímenes previos.
- 6- La evidencia no apoya que el uso de más de tres ARV en el tratamiento de inicio produzca mejores resultados que la pauta convencional con tres fármacos.
- 7- Con respecto a los nuevos fármacos como los inhibidores de los receptores CCR5 y los inhibidores de la Integrasa se tiene poca experiencia aún.

- 8- El inicio temprano ($CD4 > 200$) se asocia con mejor respuesta a la terapia ARV con una recuperación más rápida de los linfocitos T CD4, y una reducción de la tasa de mortalidad.
- 9- Las elevaciones transitorias de la carga viral (blips) entre 50 – 500 copias no obligan cambiar el TARV.
- 10- El cambio de TARV por fracaso virológico debe realizarse en forma precoz para evitar el acumulo de mutaciones, la disminución de linfocitos CD4 y la presencia de sintomatología clínica.
- 11- Se recomienda realizar la prueba de resistencia ante cualquier situación de fracaso virológico y debe realizarse mientras el paciente está en TARV o durante las cuatro semanas siguientes a la suspensión del TARV. En el nuevo régimen terapéutico deberá contar con al menos dos fármacos nuevos activos y otros fármacos ya utilizados que conserven cierta actividad en la prueba de resistencia.
- 12- Las pautas con 3 ITIAN son menos eficaces que las pautas de 2 ITIAN + 1 ITINN, y hay datos que indican que son menos eficaces que 2 ITIAN + 1 IP cuando los pacientes tienen CVP muy elevada.
- 13- La falta de recuento de CD4 no debería ser una barrera para iniciar el TARV, si bien una de las prioridades es aumentar el acceso a las pruebas de CD4, tanto en entornos de amplios recursos como aquellos de recursos limitados existe la tendencia hacia un inicio más temprano del TARV
- 14- La Estavudina y la Didanosina son drogas que serán excluidas de los esquemas de Tratamiento, debido a sus efectos adversos.

CRITERIOS PARA INICIAR TARV EN POBLACIONES ESPECIALES (OMS)

POBLACION	CONDICIÓN CLÍNICA	RECOMENDACIÓN
INDIVIDUOS ASINTOMÁTICOS (INCLUIDAS EMBARAZADAS)	ESTADIO CLÍNICO 1 DE LA OMS	INICIAR TARV SI CD4 ≤ 350
INDIVIDUOS SINTOMÁTICOS (INCLUIDAS EMBARAZADAS)	ESTADIO CLÍNICO 2 DE LA OMS	INICIAR TARV SI CD4 ≤ 350
INDIVIDUOS SINTOMÁTICOS (INCLUIDAS EMBARAZADAS)	ESTADIO CLÍNICO 3 O 4 DE LA OMS	INICIAR TARV SIN IMPORTAR EL RECUENTO DE CD4
COINFECCIÓN CON TB	TB ACTIVA	INICIAR TARV SIN IMPORTAR EL RECUENTO DE CD4
COINFECCIÓN CON VHB	INFECCIÓN POR HB QUE REQUIERE TRATAMIENTO	INICIAR TARV SIN IMPORTAR EL RECUENTO DE CD4

CAMBIOS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

El cambio de terapia antirretroviral se realiza por:

1- Efectos Adversos

En caso de efectos adversos es fundamental identificar el fármaco responsable para realizar el cambio adecuado, que generalmente es de un fármaco, así:

A- Sustituir AZT por d4T cuando:

- La Hemoglobina es igual o menos de 8 g %
- La cifra absoluta de Neutrófilos es menor a 1.000 mm³

B- Reemplazar la NVP por EFV o IP cuando se presentan:

- Rash cutáneo
- Fiebre
- Hepatotoxicidad

2- Falla Terapéutica

Para valorar la necesidad de cambio por falla terapéutica, hay que tener en cuenta la situación clínica del paciente, los niveles de carga viral y recuento de linfocitos TCD4 y de confirmarse y si no se cuenta con el estudio de resistencia se recomienda cambiar por completo el esquema de ARV utilizado, si se cuenta con el test de resistencia se debe seleccionar el mejor régimen alternativo con 3 fármacos activos.

TERAPIA DE RESCATE:

El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TARV se denomina terapia de rescate, en esta situación la mayoría de los enfermos han experimentados fracasos con las tres familias de ARV más utilizados ITIAN, ITINN e IP.

Para instaurar una terapia de rescate es importante contar con el estudio de resistencia, y si no se puede combinar tres fármacos activos la combinación de dos plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede ser eficaz.

DEFINICIÓN DE FRACASO DE TRATAMIENTO O FALLA TERAPÉUTICA

Se define como fracaso terapéutico a la respuesta inadecuada al TARV, lo que podría llevar al fracaso clínico, inmunológico y virológico, que se manifiesta por la aparición de infecciones oportunistas o reactivación de las ya existentes.

1. Fracaso clínico: Aparición de eventos clínicos B o C es decir progresión de enfermedad por VIH, aparición de infecciones oportunistas nuevas o reactivación de las ya existentes u otra condición definidora del SIDA, salvo en los primeros seis meses.

2. Fracaso inmunológico: Ausencia del ascenso de linfocitos T CD4 dentro de los seis primeros meses de tratamiento o caída del 30% de la cifra de T CD4 por debajo del recuento máximo alcanzado.

3. Fracaso virológico: cualquiera de las siguientes situaciones:

a) CV detectable a las 24 semanas de TARV.

b) Si tras alcanzar una CV indetectable (< 50 copias /ml) esta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas.

Respuesta virológica incompleta: Carga Viral plasmática en dos muestras consecutivas indicando más de 400 copias /ml, después de la semana 24 ó más de 50 copias/ml en la semana 48.

Rebote virológico: pacientes en TARV con CV previa no detectable que presentan aumento de CV persistente, confirmada en una segunda determinación en un lapso no mayor a 2 meses y con resultado > 1.000 copias.

BLIPS (Rebrotos): en pacientes en TARV que llegaron a niveles no detectables de carga viral se observan elevaciones transitorias de la carga viral entre 50 y 500 copias sin identificar factores contribuyentes y que posteriormente sin ninguna acción retornan a cifras indetectables.

PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE SEGUNDA LÍNEA RECOMENDADAS PARA LOS ADULTOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.

Como TARV de segunda línea se recomienda un inhibidor de la proteasa (IP) reforzado más 2 análogos de los nucleósidos (ITIAN). Es importante utilizar esquemas simples y disponibles.

ESQUEMAS INICIAL	ESQUEMA PROPUESTO
Si se utilizó d4T o AZT*	TDF+3TC (o FTC)
Si se utilizó TDF	AZT+3TC
Si se utilizó un ITINN	ATV/r y LPV/r son de elección
Según disponibilidad	IND/r, SQV/r, FPV/r

*El Abacavir (ABC) puede ser utilizado como fármaco de elección en regímenes de segunda línea

PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE TERCERA LÍNEA RECOMENDADAS PARA LOS ADULTOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Los esquemas de tercera línea deben incluir nuevas drogas que muestren gran actividad contra el VIH, como los inhibidores de la integrasa y lo IP y los ITINN de segunda generación

Antirretrovirales	Combinaciones sugeridas
Darunavir/Ritonavir (DRV/r)	asociado a 2 ITIAN nuevos activos contra el VIH
Raltegravir (RAL)	asociado a 2 ITIAN nuevos activos contra el VIH
Etravirina (ETV)*	asociado a 2 ITIAN nuevos activos contra el VIH+ IP
Maraviroc**	asociado a 2 ITIAN nuevos activos contra el VIH

*ETV debe realizarse previamente test de resistencia

**Previo test del Tropismo

SÍNDROME DE RECONSTITUCION INMUNE (SIRI)

El SIRI constituye una variedad de condiciones que ocurren cuando los pacientes (usualmente con conteos celulares CD4 muy bajos), inician TARV.

Se caracteriza por una intensa y exacerbada respuesta inflamatoria asociado a una reconstitución inmunológica secundaria al uso del TARV, que se manifiesta por la presencia de infecciones sub clínicas,

tumores o desórdenes inmunológicos. Los linfocitos T CD4 aumentan sus niveles tanto cuantitativa como cualitativamente y de repente un sin número de microorganismos virulentos que pudieron haber estado en el organismo sin producir enfermedad clínica, se manifiestan.

Su incidencia puede estimarse entre 10% a 25% en los pacientes que reciben tratamiento y se observa más frecuentemente cuando el recuento de linfocitos TCD4 es menor de 50 cel/mm³. La presentación puede variar desde una forma leve de presentación hasta un problema con alto índice de mortalidad. Los agentes infecciosos más comúnmente relacionados al SIRI incluyen Herpes zoster, Citomegalovirus (CMV), *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium avium* y *M. tuberculosis*, tumores y trastornos inmunológicos.

El intervalo de tiempo entre el inicio de TARV y la instalación de SIRI es muy variable con un rango menor de una semana hasta varios meses, con ocurrencia de la mayoría de eventos dentro de las primeras 8 semanas luego del inicio de TARV y particularmente en pacientes con conteos bajos de linfocitos TCD4.

Pueden existir dos formas de presentación:

La forma temprana se presenta durante los tres primeros meses del TARV y parece resultar de una respuesta inmune contra patógenos oportunistas viables los cuales están presentes a menudo como infección subclínica.

La forma tardía del SIRI se presenta después de un mes hasta años luego de iniciar TARV, y parece resultar de una respuesta inmune contra antígenos de patógenos oportunistas no viables. Ejemplos característicos lo constituyen la linfadenitis criptocócica y la uveítis asociada a CMV (citomegalovirus). Es el resultado de un defecto inmune que no ha sido suficientemente corregido por TARV

Para hacer el diagnóstico de SIRS, se requiere de dos criterios mayores o de dos menores y uno mayor.

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
*A. Presentación atípica de infecciones oportunistas y/o tumores en pacientes que responden a TARV	Aumento del recuento de CD4 post TARV
B. Disminución de los niveles plasmáticos de CV P >1 log10 copias/ml.	Aumento de la respuesta inmune específica para un patógeno relevante (Ej.): respuesta del tipo de hipersensibilidad retardada para antígenos microbianos
	Resolución espontánea de enfermedad sin terapia antimicrobiana específica o quimioterapia tumoral sin continuación de TARV.

***Presentación atípica de infecciones oportunistas y/o tumores en pacientes que responden a TARV**

1. Enfermedad localizada (ganglios linfáticos, hígado, bazo).
2. Reacción inflamatoria exagerada (Fiebre severa, sin causa establecida lesiones dolorosas como artritis).
3. Respuesta inflamatoria atípica en tejidos afectados (Granulomas supuración y necrosis) Vasculitis.
4. Progresión de disfunción orgánica de lesiones existentes antes del inicio del TARV.
5. Aparición-aumento ampliación de lesiones ocupantes del SNC post tratamiento para *Cryptococcus*, *Toxoplasmosis Cerebral* o TB.
6. Neumonitis progresiva o desarrollo de Neumonía organizada post tratamiento para TB pulmonar, Neumonía por *Pneumocystis* o CMV

7. Aparición o agravación de Uveítis / Vitreítis post resolución de Retinitis por CMV.
8. Herpes simple, HPV
9. Strongiloidiasis
10. Lúes
11. Hansen
12. Lupus Eritematosos Sistémico.
13. Sarcoidosis
14. Psoriasis
15. Fiebre y citopenia post tratamiento para MAC diseminado.
- 16.** Extensión de lesiones de sarcoma de Kaposi y resolución subsiguiente o regresión parcial sin inicio de radioterapia, quimioterapia sistémica o terapia intralesional.

Tratamiento del SIRS

- Mantener el TARV siempre que se descarte toxicidad
- Iniciar o mantener el tratamiento etiológico de enfermedad subyacente.
- En caso de manifestaciones inflamatorias intensas: utilizar corticoides o AINES

MONITOREO DEL PACIENTE EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Una vez iniciada la terapia con ARV deben ser monitorizados en forma periódica para evaluar la respuesta clínica, inmunológica y virológica al tratamiento, vigilar los efectos adversos, la respuesta al mismo y promover la adherencia.

Se deben realizar controles clínicos, laboratoriales y las visitas de seguimiento deben incluir:

1. Un contacto inicial a las 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento, para evaluar efectos adversos y la adherencia.
2. Recuento de linfocitos TCD4 y cuantificación de carga viral plasmática a los 4 o 6 meses del inicio del TARV y posteriormente cada 6 meses o antes si se sospecha fracaso terapéutico.
3. Exámenes laboratoriales de rutina para monitoreo de toxicidad de fármacos, aún sin síntomas clínicos; que debe incluir: Hemograma, plaquetas, glicemia, perfil renal, perfil lipídico, perfil hepático y general de orina.
4. Visitas clínicas periódicas, a las 2 semanas del inicio del TARV, luego en forma mensual o bimensual en los pacientes estables.
5. Los efectos colaterales que deben ser monitoreados y pueden incluir:
 - Fatiga, cefalea, malestar general, mialgias y artralgias; molestias gastrointestinales.
 - Erupción cutánea con y sin fiebre, diarrea; sueño intenso, somnolencia y trastornos depresivos; nefrolitiasis.
6. Requieren suspensión de los medicamentos en forma inmediata:
 - Anemia severa, neuropatía periférica, pancreatitis.
 - Alteración de más de 4 veces del funcional hepático.
 - Síndrome de Stevens Johnson.

- Depresión severa.
- Alteración de la función renal o atrofia renal.

El síndrome de hipersensibilidad al ABC obliga a no reiniciar jamás la droga, por el riesgo de shock anafiláctico y muerte.

ESTUDIOS LABORATORIALES Y COMPLEMENTARIOS

LABORATORIO	INICIAL	A LOS 15 DIAS	A LOS 4 O 6 MESES	A LOS 12 MESES Y MAS
PRUEBAS DE RUTINA	X*	X (hemograma y plaquetas para inicio TARV)	X	X
SEROLOGIAS	X**			X
RX DE TORAX	X			X
EXAMEN GINECOLOGICO/ PROCTOLOGICO	X***		X	X
RECUESTO DE CD4	X		X	X
CARGA VIRAL PLASMATICA	X		X	X
EXAMEN OFTALMOLOGICO	X****			

*Repetir a los quince días el hemograma y las plaquetas para ver efectos adversos al TARV.

**Repetir al año si todo es negativo, debe incluir serologías para Sífilis, hepatitis A, B y C, Toxoplasmosis, Chagas, Leishmania, CMV, Herpes simple

*** El PAP repetir a los 6 meses y si es normal, repetir cada año.

**** Sobre todo con serologías (+) para CMV y Toxoplasmosis.

***** Pruebas de rutina: hemograma, plaquetas, perfil renal, hepático, lipídico, orina simple y sedimentos.

PROFILAXIS DE LA TRANSMISIÓN MATERNO INFANTIL DEL VIH

El aplicar el protocolo de profilaxis con ARV en las mujeres embarazadas, tiene como objetivo evitar la transmisión del VIH da la madre al niño/a. Si se lo aplica en forma oportuna disminuye el porcentaje de trasmisión a 0 - 2 %, mientras que si no se aplica o se desconoce la serología positiva de la madre el riego de transmisión es de 40%.

Manejo para la profilaxis ARV en las embarazadas

Escenario 1

Mujer VIH positiva que está recibiendo terapia ARV y queda embarazada

- Continuar con el mismo esquema de ARV si esta indetectable cambiando el Efavirenz por Nevirapina o lopinavir/ritonavir si se encuentra en el primer trimestre y la combinación DDI + D4T, debe sustituirse por AZT/3TC.
- Si requiere de tratamiento y se encuentra en el primer trimestre, el esquema no debe ser suspendido.
- Continuar con TARV durante el periodo del parto (AZT en infusión venosa), seguir con la vía oral en el puerperio.
- Si está tomando TDF y tiene buen control viral, probablemente no conviene cambiarlo, siendo los beneficios superiores a los riesgos.

Cesárea electiva a las 38 semanas de gestación si la carga viral plasmática es superior a las 1.000copias.

Escenario 2

Embarazada con infección por el VIH confirmada, sin TARV y consulta en etapas tempranas de su embarazo

- Iniciar después de las 14 semanas, triple terapia con: Zidovudina(AZT) 300 mgr + Lamivudina (3TC) 150mgr + Nevirapina (NVP) 200mgr, cada 12 horas si el CD4 es <250 células/mm³.
- Iniciar después de las 14 semanas, triple terapia con: AZT+3TC+ IP (Lopinavir/ritonavir o Saquinavir/ ritonavir), indicar si CD4>250 cel/mm³

Se debe realizar: Dosaje de carga viral plasmática y recuento de linfocitos T CD4;

Hemograma y funcionalidad hepática basal, y mensual en las primeras 18 semanas de tratamiento.

Cesárea electiva a las 38 semanas de gestación si la carga viral plasmática es superior a las 1.000 copias

Escenario 3

Embarazada con VIH positivo, sin tratamiento que se presentan durante las etapas finales del embarazo y trabajo de parto

Con dos test rápidos positivos, tomar CV y determinación de CD4 basales y sin esperar los resultados, iniciar TARV con:

- AZT/3TC (300/150mgr): 1 comprimido cada 12 horas + Lopinavir/Ritonavir, (400/50mgr) 2 comprimidos cada 12 horas, o
- AZT/3TC (300/150mgr): 1 comprimido cada 12 horas + Nevirapina (NVP) 200mgr, 1comprimido cada 12 horas al tener el diagnóstico o 4 hs antes de la cesárea ó durante el trabajo de parto.
- Canalizar a la gestante al servicio especializado para evaluar la continuación del tratamiento post-parto de acuerdo a la CV y al conteo de linfocitos T CD4.

Cesárea electiva a las 38 semanas de gestación si la carga viral plasmática es superior a las 1.000 copias

Escenario 4

Recién nacido (RN) de madre VIH positiva que no recibió ninguna pauta de profilaxis

La profilaxis ARV debe iniciarse en el niño tan pronto como pueda tolerar la alimentación oral y en lo posible dentro de las primeras 6 horas de producido el parto.

Se recomienda el tratamiento combinado con AZT+ 3TC+ NVP las 2 primeras semanas y luego continuar con AZT+3TC, 2 semanas más.

Evaluar iniciar tratamiento a la madre, se debe enviar muestra para CD4 y carga viral.

Medicación intraparto

Zidovudina (AZT) endovenoso (EV):

- Si el parto es por cesárea debe iniciarse la (AZT) EV 3 hs antes de la intervención quirúrgica, a una dosis de 2 mg/kg en la primera hora, seguido de infusión continua de 1mg/Kg/h hasta pinzar el cordón umbilical. Agregar dilución dosis frascos de acuerdo a peso de gestante.
- Si el parto es vaginal debe iniciarse la infusión desde el inicio del trabajo de parto hasta el pinzamiento del cordón umbilical. Aplicar las medidas de bioseguridad tanto para el parto vaginal como para la cesárea.

Profilaxis al recién nacido

Se deberá administrar al recién nacido Zidovudina (AZT) VO iniciándose en las primeras seis horas de vida y nunca después de pasadas 24 hs, después del parto, a una dosis de 2mg/Kp/dosis cada 6 hs, o 4m/kp/dosis cada 12 horas durante 6 semanas (42 días). Cuando el recién nacido no puede recibir por vía oral el medicamento puede utilizarse en la presentación endovenosa (EV) a la misma dosis del esquema recomendado para la vía oral.

La dosis de AZT para niños prematuros, por debajo de 34 semanas es de 1.5 mg/Kp EV o 2 mg./Kp VO cada 12 horas, las primeras 2 semanas y 2 mg./Kp cada 8 hs., por 4 semanas más.

En el escenario 3, se debe administrar al RN AZT+ 3TC + NVP las 2 primeras semanas y luego continuar con AZT+3TC dos semanas más.

Durante la lactancia

La alimentación con leche de fórmula es la primera intervención que evita la exposición del recién nacido al VIH a través de la lactancia. Se debe orientar a la madre para sustituir el amamantamiento por la provisión oportuna de los sucedáneos de la leche materna.

El MSP y BS brinda en forma totalmente gratuita los test diagnósticos, la medicación antirretroviral para la madre y el niño además de la leche de fórmula a los niños/as por 6 meses.

CAPITULO III

CO-INFECCIONES

Varias infecciones comparten los mismos mecanismos de transmisión con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y tienen la potencialidad de cambiar el curso de esta enfermedad. Dentro de estos agentes infecciosos destacan los virus de hepatitis B y C.

Así mismo existen otras infecciones que influyen en la evolución de la infección por el VIH y en su tratamiento como la Tuberculosis, por lo tanto existen recomendaciones importantes que tienen como objetivo reducir la mortalidad temprana en la coinfección TB/VIH, reducir la transmisión de la TB, así como su recurrencia y mejorar el manejo de esta coinfección.

VIH/TUBERCULOSIS

La TB es una de las infecciones oportunistas más frecuentes que pone en riesgo la vida y es una de las principales causas de muerte. Los cuidados pre-TARV proveen un entorno para la implementación de la estrategia de la OMS de las tres “I”:

- Tratamiento preventivo con **ISONIACIADA**
- Búsqueda **INTENSIFICADA** de los casos de TB
- Control de la **INFECCION** de la TB en todas las visitas.
-

Son estrategias claves de salud pública para disminuir el impacto de la TB entre los pacientes y la comunidad. (29)

El control de la infección por TB es esencial para mantener protegidos contra la TB a los pacientes vulnerables, a los trabajadores de la salud y

a la comunidad. Todas las personas con coinfección TB/VIH deben ser evaluados para iniciar TARV en el momento preciso a fin de disminuir la mortalidad y mejorar la sobrevida, en especial cuando exista riesgo elevado de progresión de la enfermedad, riesgo vital o recuento de linfocitos TCD4 muy disminuido ($< 100 \text{ cel/mm}^3$).

Los pacientes severamente inmunosuprimidos pueden recibir tratamiento contra el VIH y la tuberculosis al mismo tiempo si son manejados adecuadamente.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

1. Iniciar TARV en todo paciente con TB activa	Independiente del recuento de CD4
2. Iniciar TARV lo antes posible dentro de las 8 semanas	Una vez iniciado el tratamiento antibacilar
3. Se recomienda el uso de EFV*	ITINN de elección para inicio de TARV

*Se recomienda debido a su menor interacción con la Rifampicina

En pacientes con la coinfección y que no toleran el EFV el uso de esquemas basados en NVP o compuestos por 3 ITIAN (AZT+3TC+ABC o AZT+3TC+TDF) constituyen alternativas de tratamiento. En cuanto al uso de Inhibidores de la proteasa (IP) puede considerarse la utilización de LOP/r o SQV/r con dosis ajustadas, estos se asocian a niveles elevados de toxicidad y requieren de estricto monitoreo clínico y de laboratorio.

CO-INFECCIONES VIH/HEPATITIS VIRALES

VIRUS DE LA HEPATITIS	DETECCION DE ANTIGENOS	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IGM	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IGG IGM	DETECCION DEL GENOMA
A		IgM anti-VHA Infección actual o reciente (convaleciente)	Anti VHA Infección pasada (inmunidad)	
B	Ag HBs Infección actual con o sin replicación	IgM anti-HBc Infección actual o reciente	Anti HBs y anti HBc Infección pasada (inmunidad)	DNA - VHB Replicación viral activa
C			Anti-VHC infección actual o pasada	ARN-VHC Infección actual (aguda o crónica)
D	Ag HD primeros días	IgM anti HD Infección aguda	Anti HD Infección actual aguda o crónica	ARN - VHD Infección actual (aguda o crónica)

COINFECCION VIH/VHB

La infección por el VIH aumenta la replicación del virus de la hepatitis B e incrementa de tres a seis veces el riesgo de tener una infección crónica por HBV. Las enfermedades hepáticas que causan daño severo como la cirrosis y la fibrosis progresan con más rapidez en los pacientes coinfectados, fenómeno independiente del recuento de linfocitos TCD4. La tasa de prevalencia de la hepatitis B en las personas con VIH es inferior a la hepatitis C.

Manejo:

1. Evitar el uso de alcohol.
2. Aconsejar la vacunación anti VHB.
3. Usar el esquema de TARV por lo menos dos fármacos activos contra el VHB.

Tratamiento de la Co-infección

Objetivos:

- Suprimir la replicación del VHB
- Conseguir la seroconversión HBeAg a HBeAc
- Revertir la portación crónica de VHB.

El inicio temprano del TARV con una combinación activa contra el VHB reduce la prevalencia de la enfermedad hepática. Cuando ambos virus necesitan tratamiento, este debe basarse en un régimen combinado de antirretrovirales, el cual incluye un inhibidor no nucleósidos de la transcriptasa reversa o un inhibidor de la proteasa combinados con cualquiera de los siguientes antivirales que son potentes contra ambos virus: Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC).

- Lamivudina (3TC): selecciona mutaciones resistentes con mayor frecuencia 90% a los 4 años.
- Tenofovir (TDF): efectiva en cepas salvajes y resistentes al 3TC.
- Emtricitabina (FTC): tiene efecto muy similar al 3TC, siendo la resistencia mucho menor.
-

Recomendaciones:

- Iniciar TARV a todo paciente con coinfección por VIH/VHB que requiera tratamiento para la infección del VHB (independiente del CD4 y estadio clínico de la OMS.
- Incluir siempre TDF mas 3TC o FTC

COINFECCION VIH/VHC

Las personas con VIH presentan mayor prevalencia de VHC que la población en general, ocurriendo mayormente en los usuarios de drogas inyectables. La progresión de la hepatitis C puede ser más rápida y más grave en las personas infectadas con el VIH. Esta coinfección determina una progresión más rápida a la cirrosis, a la insuficiencia hepática y mayor frecuencia de hepatocarcinoma.

Manejo:

1. Evitar el uso de alcohol.
2. Si es posible evitar tratamiento concomitante del TARV con Ribavirina e Interferón
3. Si tiene indicación de TARV posponer en tratamiento de la HVC hasta la recuperación inmunológica
4. En las PVVS con recuento de linfocitos $CD4 > 350 \text{ cel./mm}^3$, es preferible el tratamiento de la HVC antes del TARV
5. Evitar el uso de Didanosina con Ribavirina y Nevirapina
6. La utilización de Zidovudina y Ribavirina aumenta la toxicidad sobre la médula ósea

Tratamiento de la Co-infección

Objetivos:

- Controlar la replicación viral.
- Mejorar la respuesta inmunológica.

- Mejorar la evolución en los coinfectados.

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN OCUPACIONAL (PPE)

La Profilaxis post-exposición (PPE) debe ser considerada como una medida secundaria para prevenir la infección por el VIH cuando la prevención primaria ha fallado. La prevención de los accidentes ocupacionales a través de las normas de bioseguridad son las medidas más efectivas para reducir el riesgo de infección no solo del VIH sino también del VHB, VHC.

El riesgo de transmisión del VIH tras exposición percutánea a sangre infectada oscila entre 0,24 a 0,65 % y es del 0,09% tras un contacto con mucosas o piel no intacta. (Gesida 2010).

Los factores asociados a un mayor riesgo de transmisión del VIH durante un accidente ocupacional son:

- Lesión profunda (pinchazo o herida)
- Sangre visible en el dispositivo o instrumento.
- Dispositivo recién extraído de vena o arteria.
- Paciente fuente con VIH y enfermedad avanzada.

Para establecer la necesidad de profilaxis debemos conocer el tipo de exposición y solicitar, tras consentimiento informado, serología rápida y/o Test de Elisa para el VIH, serologías para VHB y VHC del paciente fuente y trabajador. (Gesida 2010)

RECOMENDACIONES ANTE UN ACCIDENTE OCUPACIONAL

- Lavar la zona con abundante agua y jabón.
- Determinar el estado serológico de VIH del paciente fuente siempre que sea posible.
- Solicitar el test de VIH al accidentado, así como análisis laboratorial de rutina.
- Iniciar profilaxis con ARV dentro de las 2 hs hasta las 48hs, según tabla.

TIPO DE EXPOSICIÓN	FUENTE CONOCIDA	FUENTE DESCONOCIDA	PROFILAXIS CON ARV
Herida percutánea con aguja hueca, lesión profunda, Sin guantes	Test VIH+	o no conocido	SI PPE, esquema Ampliado
	Test VIH -		NO PPE
Herida percutánea con aguja sólida, lesión superficial, Con guantes	Test VIH+	o no conocido	SI PPE, esquema Básico
	Test VIH -		NO PPE
Contacto con piel o mucosa lesionada con pequeño volumen de sangre	Test VIH+	o no conocido	SI PPE, esquema Básico
	Test VIH -		NO PPE
Contacto con piel o mucosa lesionada con gran volumen de Sangre o fluido*	Test VIH+	o no conocido	SI PPE, esquema Ampliado
	SERONEGATIVO		NO PPE

* Fluidos considerados potencialmente infectantes: Líquido cefalorraquídeo, pericardico, amniótico, ascítico que contengan sangre.

* Fluidos que no son considerados infectantes: orina, saliva, sudor, lágrimas, vómitos, heces.

ESQUEMAS DE ARV RECOMENDADOS EN PPE

Esquema básico de ARV	2 ITIAN: AZT/3TC
Esquema ampliado de ARV	2 ITIAN + 1 IP reforzado con ritonavir: AZT/3TC+ LPV/R O AZT/3TC+ EFV

- Si está indicada la profilaxis se debe recomendar por 28 días.
- Controles serológicos para VIH al accidentado al mes, a los 6 y 12 meses.
- Si es mujer la persona accidentada en edad sexual activa, considerar prueba de embarazo e indicar drogas no teratogénicas (AZT/3TC+LOP/r)

ANEXO

INDICACIONES PARA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS DE DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ARN - VIH1 (Carga Viral)

INDICACIÓN CLÍNICA	INFORMACIÓN	USO
1. Diagnóstico en niños menores de 18 meses, nacidos de madres seropositivas.	Establece un probable diagnóstico de infección o no infección en niños expuestos.	Ayuda al diagnóstico precoz para establecer terapia ARV y profilaxis de IO.
2. Valoración inicial de una infección por VIH recién diagnosticada.	Carga viral basal.	Ayuda a decidir inicio o retrasar el tratamiento.
3. Paciente sin tratamiento con ARV, cada 6 meses.	Variación en el nivel de la carga viral plasmática	Control evolutivo de la Infección.
4. Después del inicio del tratamiento antirretroviral a los 4 ó 6 meses.	Valoración inicial de la eficacia del fármaco.	Decisión de continuar o cambiar el tratamiento.
5. Cada 4 ó 6 meses en pacientes con TARV.	Valoración de la eficacia antirretroviral y detección precoz del fracaso terapéutico	Decisión de continuar o cambiar el tratamiento.
6. Cuadros clínicos o disminución significativa Linfocitos TCD4.	Asociación con carga viral variable o estable.	Decisión de continuar o cambiar el tratamiento.
7. En embarazadas con resultados serológicos discordantes.	Confirmar la infección.	Importante para el inicio de profilaxis con ARV.
8. En pacientes con resultados serodiscordantes y con sospecha clínica	Confirmación de la infección	Establecer el diagnóstico.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LOS TEST DE RESISTENCIA A ARV

AMBITO CLÍNICO / RECOMENDACIONES	FUNDAMENTO
Recomendado	
• Fracaso del tratamiento con ARV de segunda línea. • Supresión sub-óptima de la carga viral tras el inicio del tratamiento antirretroviral. • Gestantes para el inicio de ARV.	Determinar la función de la resistencia en el fracaso farmacológico y aumentar al máximo el número de fármacos activos en el nuevo régimen los casos indicados.
A considerar	
• Fracaso del tratamiento con ARV de primera línea. • Infección aguda por VIH.	Determinar si se ha producido una transmisión de virus y resistente a fármacos y cambio de régimen en consecuencia.
No recomendado	
• Infecciones crónicas por VIH antes del inicio del tratamiento. • Tras la interrupción de los fármacos por más de 6 meses. • Carga viral plasmática <1.000 ARN - VIH copias/ml	Establecer la prevalencia de virus resistentes. Las mutaciones de resistencia farmacológica pueden ser especies menores en ausencia de presión farmacológica selectiva. No pueden realizarse pruebas de determinación de resistencia fiables, debido al bajo número de copias de ARN - VIH.

RIESGOS Y BENEFICIOS DEL INCIO PRECOZ Y TARDÍO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH ASINTOMÁTICOS

INICIO PRECOZ

Beneficios:

- Control y reducción de la carga viral.
- Retraso en la progresión de la infección.
- Prolongación de la expectativa de vida.
- Disminución de la transmisión viral.

Riesgos:

- Deterioro de la calidad de vida por los efectos colaterales.
- Desarrollo precoz de resistencia del virus.
- Transmisión de virus resistentes a ciertos ARV.
- Limitación para la elección de ARV para los cambios.

INICIO TARDÍO

Beneficios:

- Preserva opciones de tratamiento.
- Evita efectos colaterales que alteran la calidad de vida.
- Retrasa el desarrollo de resistencias a los ARV.

Riesgos:

- Transmisión de la infección a otras personas.
- Deterioro progresivo del sistema inmune.
- Acortamiento del periodo de expectativa de vida.

ESTRATEGIAS, RELACIONADAS CON EL PACIENTE Y LA MEDICACIÓN, PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

- Informar y educar a los pacientes sobre los efectos secundarios.
- Disminuir la frecuencia, el número de pastillas y tratar los efectos adversos.
- Negociar un plan terapéutico, que el paciente entienda y con el que se comprometa.
- Emplear el tiempo necesario para educar al paciente y explicarle los objetivos del tratamiento y la necesidad de cumplimiento o adherencia.
- Determinar que el paciente está comprometido para tomarla medicación antes de la primera receta.
- Involucrar a familiares y amigos para que apoyen el régimen terapéutico.
- Desarrollar un esquema concreto para cada régimen específico, considerando su relación con las comidas, el horario diario y los efectos secundarios.
- Suministrar por escrito, el horario e ilustraciones de los fármacos y cajas para las pastillas diarias o semanales, relojes con alarmas, busca personas y otras ayudas mecánicas que ayuden al cumplimiento.
- Desarrollar grupos de apoyo o añadir los problemas de la adherencia a la agenda de los grupos de apoyo.
- Desarrollar vínculos con los grupos locales sobre adherencia, incluyendo sesiones informativas y estrategias prácticas.
- Considerar la realización de «ensayos de pastillas».

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA, BASADAS EN EL MÉDICO Y EL EQUIPO SANITARIO

- Establecer una relación de confianza mutua.
- Servir como educador, fuente de información, apoyo y monitorización constante.
- Suministrar métodos de acceso entre las visitas para poder realizar preguntas, resolver problemas a través de reuniones informativas y educativas con sus pares, incluyendo la cobertura durante la ausencia por vacaciones/conferencias.
- Monitorizar en forma constante el cumplimiento; intensificar el tratamiento en períodos de cumplimiento bajo (es decir, aumentar el número de visitas, reclutar a familiares/ amigos, implicar a otros miembros del equipo, en especial por enfermedad mental o dependencias a sustancias químicas);
- Considerar la repercusión que tiene sobre el cumplimiento los diagnósticos nuevos, por ejemplo, depresión, enfermedad hepática, «Wasting síndrome», recurrencia de sustancias ilícitas e incluir en el manejo alguna intervención sobre el cumplimiento.
- Utilizar a las enfermeras, farmacéuticos, educadores, organizaciones de voluntariado, directores de caso, asesores farmacológicos, auxiliares del médico, practicantes y enfermeras de investigación para reforzar el cumplimiento.

INTERVENCIONES ASOCIADAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

- Consultas informativas sobre los beneficios de la adherencia.
- Entrevistas con los farmacéuticos sobre la adherencia terapéutica.
- Reuniones sobre la adherencia, las cuales deben ser multidisciplinarias.

- Recordatorios, relojes con alarmas, memos ubicados en los lugares más frecuentados de la casa.
- Medidas de ayuda para el paciente, entre ellas, dibujos sobre las pautas terapéuticas, calendarios, pegatinas;
- Medidas de ayuda para el médico (Ej. Guías sobre medicamentos, dibujos, calendarios).
- Medidas de ayuda para el personal de enfermería, para apoyar a las personas con VIH

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguayo R. Nicolás y col. Normas Nacionales de Tratamiento Antirretrovirales para las Personas Viviendo con el VIH/SIDA. MSP y BS. PRONASIDA 2003.
2. Báez M. Eugenio Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Infección por el VIH/SIDA y sus complicaciones. 2005.
3. Documento de Consenso. Recomendaciones de GESIDA/ PLAN NACIONAL sobre el SIDA respecto al Tratamiento ARV en adultos infectados por el virus de la Inmunodeficiencia humana. ENFERM Infec. Microbiol. Clin. 2007, 25(1); 32/53.
4. Gatell. J, Clotet Sala, Podzamczek Pater, Miró Joseph y Mallolas Joseph. Guía práctica del SIDA. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. 8º Edición. MASSON S.A - 2005.
5. Mensa. J, Gatell. J y colaboradores. Guía de Terapéutica antimicrobiana. 17º edición. MASSON 2007.
6. Bartlett John y colaboradores. Tratamento clínico da infecção pelo HIV en adultos. 2004.
7. Rachid Marcia, Schechter Mauro. Manual del HIV/AIDS. 8 º Edição Revista y ampliada. Revinter 2004.
8. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system of human immunodeficiency virus b infection in children less than 13 years of age. MMWR, v.43, n .RR12, p.1-10, 1994
9. Guía de tratamiento clínico de la infección por VIH en pediatría. Programa Nacional de DST y AIDS del Brasil. 3ª Edición. 2007
10. World Health Organization. Antiretroviral therapy in infants and children in resource-limited settings: towards universal Access recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland. 2006.

11. Recomendaciones para terapia antirretroviral en adultos y adolescentes infectados por el VIH. 6º Edición. Brasilia 2005/2006.
12. Egger,M. et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antirretroviral therapy:a collaborative analysis of prospective studies. Lancet, 360, p119-29.
13. Hammer, S. et al. Scaling up antirretroviral therapy in resource limited setting: guideline for a public health approach. Geneva:World Health Organization, 2002.115 p.
14. Retroviruses and opportunistic infections, 8, 2001, Chicago, USA. Program and abstracts. Chicago. 2001
15. Lee, K et al. HIV therapeutic options in the treatment, experienced patient: recent trials and future directions. Infect Med., p. 139-152, 2001.
16. Mellors, J et al Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic marker of HIV-infection.Ann.Intern. Me.p. 946-54, 1997.
17. Oliva, J. et al. Co- administration of rifampin and nevirapine in HIVinfected patient with tuberculosis. AIDS p. 637-638, 2003.
18. Samuel, A. et al. incidence and risk actors for immune reconstitution inflammatory syndrome during active antirretroviral + therapy. AIDS p. 399-406, 2005.
19. CDC. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV infected adults and adolescnts. MMWR, 2002. 51
20. Estrategia para la utilización de las drogas antirretrovirales (ARV) Pautas de tratamiento antirretroviral en adultos para países de Latinoamérica y el Caribe. OPS - 2001.
21. Mandel/ Douglas/ Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y Práctica. 3º Edición. Editorial Médica Panamericana 1992.
22. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV - Infected Adults and Adolescents. July 14, 2003.

23. Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la infección por HIV/SIDA y de las comorbilidades asociadas. Sociedad Argentina de infectología.SADI-2010.
24. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2010
25. Uso de antirretrovirales. Instituto de Medicina Tropical «AvH». Facultad de Medicina. Universidad Peruana. Cayetano Heredia.
26. Manejo de coinfección VHB-VIH Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2007
27. Manual sobre la Coinfección del Virus de la Hepatitis C (VHC) y el VIH Versión IV
28. Coinfección de Hepatitis B y C con VIH. Medwave. Año VII, No. 5, Junio 2007
29. Guía OPS 2010
30. Gesida 2012

