



BICENTENARIO
URUGUAY
1811-2011



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

INFECCION POR
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA (VIH-Sida)

GUÍAS PARA DIAGNÓSTICO,
MONITORIZACIÓN
Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
(para adulto/as)



**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud



Programa ITS SIDA



Ministerio de Salud Pública
Dirección General de la Salud
Departamento de Programación Estratégica en Salud
Área Salud Sexual y Reproductiva
Programa ITS/SIDA

INFECCION POR VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH-Sida)
GUÍAS PARA DIAGNÓSTICO, MONITORIZACIÓN
Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
(para adulto/as)



Programa ITS/SIDA

REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Ministerio de Salud Pública
Sr. Ministro Dr. Jorge Venegas

Sub Secretario Dr. Leonel Briozzo

Dirección General de la Salud
Dr. Yamandú Bermúdez

Departamento de Programación Estratégica en Salud
Dra. Ana Noble

Área Salud Sexual y Reproductiva
Dra. Leticia Rieppi

Programa ITS/SIDA
Dra. Susana Cabrera

Noviembre 2011

EQUIPO TÉCNICO

Coordinación

Dra. Susana Cabrera

Autores

Arteta Zaida⁽¹⁾
Cabrera Susana⁽²⁾
Chiparelli Hector⁽³⁾
Dutra Anibal⁽⁴⁾
Mansilla Mariela⁽⁵⁾
Mogadsy Cristina⁽⁶⁾

Cargos y grados académicos

⁽¹⁾ Médico Internista e Infectólogo. Asistente de Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Ex Prof. Adjunto de Parasitología. Ex Asistente de Medicina Interna. Facultad de Medicina. UdeLaR.

⁽²⁾ Médico Internista e Infectólogo. Docente Colaborador de Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Prof. Adjunto de Medicina Interna. Facultad de Medicina. UdeLaR.

⁽³⁾ Médico Microbiólogo. Jefe Unidad de Virología – Depto. de Laboratorio de Salud Publica (DLSP). MSP. Ex Prof. Agregado Depto. de Bacteriología y Virología – Instituto de Higiene. Ex Prof. Adjunto Depto. de Laboratorio – Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdeLaR.

⁽⁴⁾ Médico Infectólogo. Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas ASSE-MSP. Médico Infectólogo Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Ex Prof. Adjunto de Cátedra de Enfermedades Infecciosas- Facultad de Medicina. UdeLaR.

⁽⁵⁾ Médico Internista e Infectólogo. Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas ASSE-MSP. Médico Infectólogo del Centro Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU) – Unidad de Medicina Preventiva. Ex Prof. Adjunto de Cátedra de Enfermedades Infecciosas- Facultad de Medicina. UdeLaR.

⁽⁶⁾ Médico Microbiólogo e Infectólogo. Jefe de Laboratorio de la Médica Uruguaya. Asesor Temporario de OPS-OMS en Laboratorios de Microbiología. Ex Prof. Adjunto de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. UdeLaR

Revisores:

Dr. Omar Sued. Asesor Regional de Tratamiento y Atención en VIH/ITS. OPS/OMS.

Dr. Marcelo Vila. Coordinador Subregional en VIH/ITS para el Cono Sur. OPS/OMS.

Agradecimientos:

Dr. Eduardo Levcovitz. Representante OPS-OMS en Uruguay

Sr. Mario González - Consultor Nacional Promoción de Salud Representación OPS/OMS en Uruguay

ÍNDICE

PROLOGO	7
OBJETIVOS de la GUÍA	9
Capítulo I. Diagnóstico de la Infección por VIH	11
Introducción	11
I.1. Métodos diagnósticos	11
I.2. Algoritmo para el diagnóstico de infección en personas mayores de 18 meses de edad ..	13
I.3. Indicaciones para realización de pruebas diagnósticas de VIH	14
Capítulo II. Evaluación y Monitorización del Paciente con Infección por VIH	15
II.1. Evaluación clínica y laboratorio	15
II.2. Carga viral, población linfocitaria y estudio de resistencia a antirretrovirales..	18
Capítulo III. Tratamiento Antirretroviral (TARV)	21
III.1. Generalidades	21
III.2. Objetivos del TARV	22
III.3. Cuando iniciar TARV	23
III.4. Planes de inicio de TARV	25
III.5. TARV en situaciones especiales	30
Capítulo IV. Cuando Cambiar el Tratamiento Antirretroviral	37
IV.1. Fallo terapéutico	37
IV.2. Simplificación	43
IV.3. Toxicidades	43
Anexo I. Dosis recomendadas de ARVs para adultos	47

PROLOGO

Nuestro país se ha caracterizado por los esfuerzos realizados para acompañar el desarrollo mundial en las pruebas de laboratorio diagnósticas y de seguimiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), de sus modalidades de tratamiento y de la prevención de la transmisión, con especial énfasis en la prevención en poblaciones más expuestas y de la transmisión madre-hijo. Uruguay cuenta desde 1987, con donaciones de sangre con calidad asegurada, y desde 1997 con acceso universal a tratamiento antirretroviral.

Esta actualización de las Guías “*Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Guías para el Diagnóstico, Monitorización y Tratamiento Antirretroviral de adultos*”, responde a la necesidad de acompañar las nuevas evidencias en el manejo de la infección VIH.

Se introducen nuevas recomendaciones respecto al diagnóstico con especial énfasis en poblaciones más vulnerables que en nuestro país está constituida por Hombres que tienen Sexo con Hombres (HSH), Trabajadores Sexuales Masculinos y Trans, Personas Privadas de Libertad (PPL) y Usuarios de Drogas, como lo muestran los estudios de prevalencia realizados en el quinquenio pasado, evidenciando una epidemia de tipo concentrada. Se ha hecho hincapié en una mayor accesibilidad al diagnóstico, por métodos que se realizan al lado del paciente, conocidos como “test rápidos”, para ser usados en situaciones especiales minimizando las oportunidades perdidas, en base a la exitosa experiencia de su implementación en las Puertas de Emergencia de las Maternidades.

En relación al comienzo de tratamiento, se propone un inicio más precoz del mismo, lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que implica un aumento en un 45% de los requerimientos de tratamientos.

A pesar que la estandarización de la terapéutica de inicio, ya introducida en la versión anterior, permite una elección del plan racional, de fácil posología y altamente eficaz, es necesario continuar en la línea de trabajo en pro del reforzamiento de la adherencia, los controles y la atención integral de la salud.

Además de realizarse recomendaciones preferidas para el plan inicial, también se introducen opciones para situaciones especiales tales como las coinfecciones y otras comorbilidades prevalentes.

Desde el Ministerio de Salud Pública, como rector en el área de la salud, corresponde implementar estos Protocolos y controlar que se cumplan, teniendo como principal meta el acceso universal, utilizando lo mejor que el país puede ofrecer.

Dr. Jorge Venegas
Ministro de Salud Pública
Uruguay

OBJETIVOS de la GUÍA

El objetivo general de esta guía es realizar recomendaciones de alcance nacional sobre diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), monitorización y Tratamiento Antirretroviral (TARV) en base a la aplicación racional de la evidencia científica disponible¹ y con un enfoque de Salud Pública.

Los objetivos específicos son realizar recomendaciones para:

- Promover el acceso al diagnóstico
- Optimizar las herramientas para monitoreo clínico y paraclínico tanto en individuos naive como en aquellos bajo TARV
- Decidir la oportunidad de inicio del TARV
- Elegir sobre bases racionales y científicas los regímenes preferidos para el inicio del TARV que comprendan la mayoría de las Personas que Viven con VIH (PVVS) y las alternativas a considerar en situaciones especiales
- Evaluar las diferentes situaciones que requieren cambio de TARV y decidir la alternativa terapéutica mas apropiada.

¹ Las recomendaciones se realizan por niveles de evidencia, según la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia según el tipo de estudios que la avalan:
A: recomendación fuerte
B: recomendación moderada
C: recomendación opcional
I: uno o mas ensayos clínicos aleatorizados
II: uno o mas estudios no randomizados bien diseñados
III: recomendación de expertos

Capítulo I

DIAGNOSTICO de la INFECCION por VIH

Introducción

La realización de exámenes diagnósticos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) puede resultar de una indicación médica o de la solicitud expresa del usuario. En ambas circunstancias, es necesario tomar en cuenta los principios enunciados en las “5 C”: *Consejería, Confidencialidad, Consentimiento informado, Condones, Contactos*. Algunos de estos conceptos están implícitos en el Artículo 170 del Decreto 274/2010, “Consentimiento Informado”.² Este artículo rige para la realización de todo procedimiento diagnóstico, por lo que incluye a los exámenes de diagnóstico de VIH.

Específicamente, en lo que hace a la solicitud de un examen diagnóstico de VIH, la solicitud del consentimiento informado es una oportunidad única para la implementación de la consejería pre-test, que es un intercambio de información entre el usuario y el integrante del equipo de salud en evaluación de riesgo y educación sobre hábitos saludables. Deberá incluir la información sobre la toma de muestra de sangre para el diagnóstico, demora del mismo, posibles resultados (Reactivo, No Reactivo o Indeterminado) y conducta posterior de acuerdo a los mismos.

El diagnóstico de la infección se puede realizar por métodos serológicos (pruebas de tamizaje seguidas de pruebas confirmatorias) o por métodos moleculares (determinación cualitativa de ADN proviral), siguiendo criterios precisos de aplicación.

I.1. Métodos diagnósticos

Conceptos generales de los métodos serológicos

Los métodos serológicos para el diagnóstico de infección por VIH, son habitualmente clasificados como test de tamizaje y como test complementarios o confirmatorios.

Los **test de tamizaje**, de máxima sensibilidad, brindan un diagnóstico presuntivo de infección y están diseñados para detectar:

- Anticuerpos anti VIH-1 y VIH-2 o
- Anticuerpos anti VIH-1 y VIH-2 y antígenos (Ag) combinados, conocidas como técnicas de 4ta. generación. La incorporación de la detección del Ag a las pruebas serológicas permite realizar un diagnóstico presuntivo de infección en forma temprana y por lo tanto reducir el período de ventana serológica.

² “Todo procedimiento de atención a la salud será acordado entre el paciente o su representante y el profesional de salud, previa información adecuada, suficiente, continua y en lenguaje comprensible para dicho paciente, debiendo dejar constancia en la historia clínica del consentimiento informado del paciente a someterse a procedimientos diagnósticos o terapéuticos”

Los **test confirmatorios**, por ejemplo Western Blot (WB), de elevada especificidad, corroboran o no el resultado **REACTIVO** del tamizaje.

Dentro de los **métodos serológicos** se encuentran también los **test rápidos**. Para la realización de los mismos no se requiere de equipos automatizados, son de simple realización, análisis e interpretación la cual es visual. El resultado reactivo se indica por la aparición de una señal coloreada que se obtiene luego de 20 a 30 minutos. Estas pruebas están diseñados para su uso en centros de asesoramiento, maternidades o laboratorios y/o centros de salud con instalaciones limitadas o con bajo número de procesamiento de muestras, es importante resaltar que deben ser realizadas por personal que haya recibido entrenamiento. No sustituyen a las técnicas convencionales inmunoenzimáticas cuando existen las condiciones para la realización de estas últimas.

Los test rápidos facilitan el acceso al diagnóstico cuando se utilizan en los servicios de asistencia sanitaria a nivel de atención primaria.

Indicaciones para el uso de **test rápidos**:

- En período de pre-parto, parto y puerperio en mujeres sin antecedentes de control en el último trimestre del embarazo, o cuando se carece de dicha información, o al parto en mujeres con factores de riesgo de transmisión de VIH (independientemente del control del embarazo).
- Para **evaluar rápidamente el caso fuente** en los accidentes laborales, así como al personal accidentado de ser necesario (ver “Guías de Profilaxis Post-exposición”).
- Para estimular el diagnóstico precoz y captación en poblaciones vulnerables con factores de riesgo para VIH y que difícilmente se acerquen a los sistemas de salud (usuarios de drogas, trabajadores sexuales, hombres que tienen sexo con hombres), *en cualquier nivel del sistema de salud.*
- En personas con sospecha clínica y difícil captación y seguimiento, *en cualquier nivel del sistema de salud.*

En todas las eventualidades planteadas, los tests rápidos deben ser realizados con consejería pre y post test y por personal de salud debidamente capacitado, bajo control por un laboratorio de análisis clínicos debidamente registrado en el Ministerio de Salud Pública.

Frente a un resultado **REACTIVO o REACTIVO DEBIL**, obtenido por los mencionados test rápidos, al igual que frente a un ELISA reactivo, se **enviará nueva muestra** de sangre al laboratorio de análisis clínicos, sin perjuicio de que se inicien las acciones profilácticas que correspondan a cada caso.

Frente a la sospecha de infección reciente a pesar de un resultado no reactivo por test rápido, debe solicitarse un estudio de ELISA. En nuestro país se dispone con técnicas de 4ta generación que acortan el período ventana.

Conceptos generales de los métodos moleculares

Los métodos moleculares utilizados para diagnóstico de infección por VIH, son técnicas cualitativas, que detectan la presencia del virus a través de la amplificación de una secuencia genómica (PCR de ADN proviral).

Estos procedimientos tienen indicaciones bien definidas que pueden resumirse en:

- a) transmisión vertical en niños menores de 18 meses
- b) en mayores de 18 meses de edad referidas a continuación:
 - En aquellas personas con resultados de técnicas confirmatorias **INDETERMINADOS** en 2 o más muestras de sangre obtenidas con un intervalo de 25-30 días.
 - Diferenciar la infección por VIH-1 de la infección por VIH-2, conjuntamente con la investigación específica de anticuerpos anti VIH-2.

No está indicado realizar PCR (PCR-DNA/VIH) para el diagnóstico precoz de la infección por VIH no vinculada a la transmisión vertical. El tiempo en obtener los resultados a partir de las técnicas

de laboratorio empleadas para la investigación de ADN proviral (intracelular) del VIH es similar al logrado con la investigación del antígeno p24, incluido en las técnicas serológicas de 4ª generación existentes en nuestro país. Por lo tanto los resultados de PCR no aportan información en plazos menores que la serología.

Es importante también recordar que:

- un solo estudio por PCR no es suficiente para hacer el diagnóstico
- se sigue considerando a la serología (ELISA y WB) como el estándar de oro de la confirmación diagnóstica de la infección por VIH en mayores de 18 meses

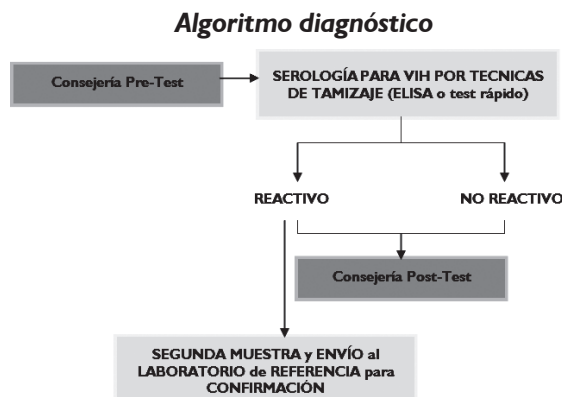
Si bien la investigación de ARN viral (PCR-RNA/VIH) o Carga Viral permite reducir aún más la ventana diagnóstica, llevándola a 11 días como promedio, los procedimientos para investigar el ARN viral no están validados a nivel nacional con finalidad diagnóstica.

1.2. Algoritmo para el diagnóstico de infección en personas mayores de 18 meses de edad

El algoritmo de diagnóstico utilizado en nuestro país se presenta a continuación.

- Se destaca de este algoritmo la importancia de confirmar la identidad de la muestra, lo que se asegura con la extracción personalizada de una segunda muestra de sangre del paciente.
- La muestra que se envía para estudio confirmatorio puede ser de la primera o de la segunda extracción.
- En caso que la primera muestra reactiva sea a partir de un test rápido se deberá extraer una segunda muestra por punción venosa. Esta extracción, en lo posible, debe realizarse en el mismo acto y será considerada como “segunda muestra”.
- Cuando es necesario extraer una segunda muestra de sangre, al comunicar al paciente este hecho, en la mayoría de los casos el mismo se cuestiona el motivo de la nueva extracción. Por el impacto y carga emocional que ocasiona este contacto con el paciente, es importante que en el mismo participe personal entrenado y debidamente capacitado para realizar la consejería sobre:
 - la existencia de reactividad inespecífica o “falsos positivos” en los test de tamizaje
 - los posibles resultados del segundo estudio
 - las medidas profilácticas durante el tiempo de demora de la confirmación serológica y
 - si es necesario, la derivación al especialista

Se debe tener presente (y así debe ser comunicado) que el diagnóstico final está determinado por la confirmación serológica (WB). Ante un resultado reactivo de un estudio de tamizaje (ELISA o test rápido) se le debe comunicar al usuario que se necesita una segunda muestra de sangre para completar el diagnóstico confirmatorio, tal como se explicitó en la consejería pre-test. Recordar que no debe ser informado como un resultado definitivo, aunque sí debe ser clara la información proporcionada respecto al resultado reactivo en el test de tamizaje y sobre los posibles resultados del test confirmatorio que se le realizará. En esta instancia, se completa el **formulario de notificación** y se envía con la segunda muestra al laboratorio de referencia.



1.3. Indicaciones para realización de pruebas diagnósticas de VIH

Facilitar el acceso a las pruebas de diagnóstico con asesoramiento a instancias del profesional de salud, constituye una intervención fundamental para lograr las metas de Acceso Universal.(1) El diagnóstico temprano de la infección por VIH, permite implementar medidas de reconocido beneficio sobre la salud individual, así como medidas para prevención de la transmisión con impacto poblacional.(2, 3)

En nuestro país, con una epidemia concentrada, se pone especial énfasis en aumentar las oportunidades de diagnóstico en poblaciones vulnerables, donde se verifican las mayores tasas de prevalencia de infección por VIH. Esto no excluye que el test de VIH debe estar disponible para ofrecer en población general y se recomienda que el médico tenga una actitud de promoción y oferta amplia del diagnóstico. La oferta del test diagnóstico no es prerrogativa exclusiva del especialista.

Independientemente de la recomendación de promover el acceso universal al diagnóstico por iniciativa del proveedor, la presencia de ciertas condiciones siempre deben determinar la oferta del examen diagnóstico de VIH.

La prueba se debe OFRECER en las siguientes situaciones:

- Embarazo
- Donante de sangre, órganos o tejidos
- Siempre que la persona lo solicite
- Consulta preconcepcional
- Sospecha o diagnóstico de tuberculosis
- Todo paciente con ITS
- Pacientes con presentación clínica sugestiva de infección por VIH
- Exposición al VIH

Personas que pertenecen a poblaciones con prevalencia \geq 1%

- Hombres que tienen sexo con hombres
- Transexuales
- Trabajadora/es sexuales
- Uso en el pasado o actual de drogas inyectables e inhalatorias
- Personas privadas de libertad
- Personas con tuberculosis

Situaciones que alertan sobre posible infección VIH o prácticas que favorecen la transmisión

- Sintomático por infección VIH
- Otra infección de transmisión sexual
- Pareja sexual actual o pasada VIH positiva
- Hijo de madre VIH positiva
- Clínicas de rehabilitación de abuso de sustancias
- Exposición ocupacional
- Violencia y/o abuso sexual
- Toda persona que mantiene relaciones sexuales sin uso de preservativos
- Politransfundido (sangre o derivados) antes de 1986

Bibliografía

1. 2006 High-level Meeting on AIDS. *Uniting the World against*. New Cork, United Nations, 31 May-2 June 2006. <http://www.un.org/ga/aidsmeeting2006>
2. Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, Janssen RS. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States. Implications for HIV Prevention Programs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 446-453
3. Pinkerton SD, Holtgrave DR, Galletly CL. Infections prevented by increasing HIV serostatus awareness in the United States, 2001 to 2004. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 354-7

Capítulo II

Evaluación y Monitorización del Paciente con infección por VIH

II.1. Evaluación clínica y laboratorio

Cuadro 1. Evaluación clínica recomendada en la visita inicial

Anamnesis: antecedentes familiares, vacunas recibidas, antecedentes patológicos, embarazo, consumo de alcohol y drogas, problemas de salud mental.
Medicación concomitante (incluso medicinas tradicionales y hierbas medicinales).
Peso, Índice de Masa Corporal (IMC), signos vitales y examen físico completo.
Determinación del estadio clínico de la enfermedad.
Evaluación de la disposición de iniciar TARV, inducción de la adherencia.
Descartar de tuberculosis activa y evaluación de indicación de profilaxis con INH, según pauta nacional.
Valoración de la salud sexual y reproductiva

Tabla 1. Frecuencia de las pruebas de laboratorio

Pruebas de laboratorio para el diagnóstico y el seguimiento	En la primera evaluación	Al iniciar o cambiar TARV	Al menos cada seis meses	Según se requiera (con síntomas)
Recuento de células CD4 y CV ^a	✓	✓	✓	✓
Hemograma ^b	✓	✓	✓	✓
Pruebas de embarazo ^c	-	✓	-	✓
Enzimas hepáticas ^d	✓	-	- ó ✓	✓
Glucosa y lípidos	✓	-	✓	✓

Pruebas de laboratorio para el diagnóstico y el seguimiento	En la primera evaluación	Al iniciar o cambiar TARV	Al menos cada seis meses	Según se requiera (con síntomas)
Función renal (aclaramiento de creatinina ^e)	✓	✓	✓	✓
Serología sífilis ^f	✓	-	-	✓
Otras ITS ^f	✓	-	-	✓
Citología cervical en mujeres	✓	-	✓	✓
Citología anal en mujeres y hombres que practican sexo anal receptivo	✓	-	-	✓
HLAB* 5701 ^g	-	✓	-	-
Serología de VHB ^h	✓	✓	-	-
Serología de VHC ⁱ	✓	-	-	-
Serología de toxoplasmosis	✓	-	-	-
Serología de Chagas ^j	✓	-	-	-
<p>a En pacientes con criterio inmunológico de inicio confirmar con una nueva determinación al mes de la primera. En pacientes con diagnóstico de fallo reiterar la CV para confirmación (se requieren 2 valores). En pacientes que inician TARV o cambian estos parámetros se valorarán cada 3-4 meses en los siguientes 12 meses.</p> <p>b En pacientes que comienzan TARV con AZT se recomienda realizar un control y a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento.</p> <p>c En particular si se va a iniciar un régimen con EFV.</p> <p>d En particular en pacientes con recuentos de CD4 >250 cél./mm³ que reciben NVP, individuos coinfectados con el VHB o VHC u otras enfermedades hepáticas y en pacientes con tratamiento antituberculoso.</p> <p>e En particular en pacientes con alto riesgo de efectos adversos asociados a TDF (enfermedad renal previa, pacientes añosos, IMC bajo, diabetes, hipertensión, y uso concomitante de IPs reforzados con RTV u otros nefrotóxicos). Cálculo del clearance de creatinina: hombres = $\frac{(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso en KG}}{72 \times \text{creatinina sérica}}$ mujeres: $\frac{(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso en Kg} \times 0.85}{72 \times \text{creatinina sérica}}$</p> <p>f Repetir en forma anual en pacientes que continúan con prácticas de riesgo. ITS en mujer: trichomoniasis, chlamydia, gonorrea. ITS en hombres: chlamydia y gonorrea. Estudio de chlamydia y gonorrea rectal en pacientes con sexo anal receptivo.</p> <p>g De estar disponible, realizar previo al uso de ABC</p> <p>h En pacientes sin infección o exposición previa (AgHVBs, AchVBs y Ac anticore negativos) vacunar y evaluar respuesta (ver pauta de vacunación).</p> <p>i reiterar anualmente si persisten factores de riesgo (uso de drogas inyectables)</p> <p>j Considerar según procedencia</p>				

Dado el mayor riesgo cardiovascular determinado tanto por la infección por VIH como por algunos de los fármacos ARVs, se recomienda la evaluación de riesgo mediante diferentes ecuaciones disponibles de forma libre en Internet (www.cphiv.dk/tools.aspx). Se debe tener en cuenta los factores de riesgo que se muestran en la tabla 2. Se consideran equivalentes de enfermedad coronaria la diabetes mellitus y la enfermedad aterosclerótica de otro sector.

Tabla 2. Factores de riesgo vascular y sus criterios diagnósticos

Factor de riesgo		Criterio diagnóstico
Edad	Hombre	> 45 años
	Mujer	> 55 años
Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura		Antes de los 40 años de edad
Hipertensión arterial		≥ 130/85 mmHg

Factor de riesgo		Criterio diagnóstico
Obesidad abdominal	Hombre	Perímetro abdominal > 120 cm
	Mujer	Perímetro abdominal > 88 cm
Triglicéridos		≥ 150 mg/dL
Colesterol HDL	Hombre	< 40 mg/dL
	Mujer	< 50 mg/dL
Glicemia basal		≥ 110 mg/dL

Inmunizaciones

En el control y tratamiento deben ser incluidas las inmunizaciones que han demostrado seguridad y eficacia en la prevención de infecciones en pacientes VIH.

Tabla 3. Vacunas recomendadas en adultos con VIH

VACUNA	Indicación:	Observaciones
Antitetánica/antidiftérica	SI	Repetir cada 10 años, en todos los estadios
Anti-neumocócica	SI	Repetir a los 5 años (total 2 dosis) Si fue vacunado con ≤ 200 CD4 repetir cuando estén por encima de 200
Anti-Hepatitis A	SI (en pacientes con IgG para VHA negativo)	Fuertemente recomendada en co infectados VHC, VHB otras hepatopatías, así como en personal de salud y hombres que tienen sexo con hombres.
Anti-Hepatitis B	SI (en pacientes con serología negativa)	Fuertemente recomendada en co infectados VHC y usuarios de drogas endovenosas. Repetir según títulos de Ac anti Ag superficie.
Anti-Influenza estacional y AHINI	SI	Anual

Se utilizarán vacunas que no presentan riesgo de producir enfermedad, por lo que **no están recomendadas**: varicela, fiebre amarilla, BCG, rotavirus, sarampión-rubeola-paperas e influenza con virus vivos atenuados.

Con respecto a las vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b y meningococo, son seguras pueden considerarse en situaciones especiales de riesgo o exposición, como los son esplenectomizados y personas con riesgo mayor de exposición, maestros, personal de salud, hacinamiento. En cuanto a la eficacia inmunogénica esta es menor por lo que se debe considerar repetir la dosis a los 2 meses de la primera.

1. La vacuna anti-varicela es segura en individuos con mas de 400 CD4 pero escasamente inmunogénica, por lo que no está indicada en pacientes VIH.
2. En cuanto a la vacuna de HPV si bien esta es segura, no ha sido demostrada su eficacia para disminuir la incidencia de cáncer genital en pacientes VIH por lo que no está recomendada para uso rutinario en dichos pacientes. Puede ser considerado su uso en adolescentes pero teniendo en cuenta que el resultado es incierto.
3. La vacuna contra la fiebre amarilla no está recomendada en pacientes VIH positivos, por el riesgo de desarrollar enfermedad sintomática grave entre un 3% y un 5%. No están claramente identificados

los factores de riesgo siendo el recuento bajo de CD4 uno de los más importantes. En caso de viaje a zonas endémicas se deben extremar las medidas para evitar la transmisión vectorial.

II.2. Carga Viral, Población linfocitaria y Estudio de Resistencia a Antirretrovirales.

Los estudios de carga viral y el recuento de linfocitos CD4, constituyen dos herramientas fundamentales en el seguimiento evolutivo de la infección por VIH. Actualmente la incorporación de los estudios de resistencia a los antirretrovirales complementa el valor de aquellas herramientas.

2.1. DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE ARN VIRAL DE VIH-1 (CARGA VIRAL VIH-1)

Los tests de carga viral (CV), que miden la cantidad de ARN viral (virus) presente en la sangre periférica y lo expresan en copias de genoma viral por mililitro de plasma, han sido validados internacionalmente como herramienta de pronóstico de la infección, para apoyar la indicación de inicio de la medicación antirretroviral y evaluar la respuesta terapéutica. Por convención internacional los resultados también se expresan en logaritmo en base 10 (log).

Existen 3 reactivos validados a nivel internacional para la determinación de carga viral: COBAS® AmpliPrep/COBAS Taqman® HIV-1 Test (ROCHE); NASBA Nuclisens® (Biomérieux) y Branched DNA Quantiplex® (SIEMENS).

Hasta el momento no se ha logrado estandarizar los procedimientos para poder comparar los resultados obtenidos por cada uno de ellos y por lo tanto no se deben utilizar distintos procedimientos técnicos para evaluar la respuesta en un mismo paciente.

Los estudios de carga viral están indicados:

- al momento del diagnóstico de la infección.
- Seguimiento en pacientes en control y sin TARV
- En pacientes en TARV

No es aconsejable realizar estudios de carga viral durante y hasta las 4 semanas después del tratamiento de infecciones intercurrentes o inmunizaciones.

Los distintos procedimientos de investigación de carga viral muestran una amplia variación por el azar en sus resultados. Para considerar que la diferencia entre 2 resultados es significativa se ha determinado como límite, el valor de 0.5 log o de 3 veces su valor.

Cuando se controla la eficacia de un nuevo tratamiento, debe observarse una caída de por lo menos 1 log a las 12 semanas post inicio y valores de menos de 50 copias/mL se obtienen entre las semanas 16 y 36 post tratamiento.

2.2. POBLACIONES LINFOCITARIAS

Las decisiones sobre el inicio o el cambio de la terapia antirretroviral deben estar guiadas por la monitorización de varios parámetros de laboratorio junto con la evaluación de la condición clínica del paciente, donde uno de ellos es el recuento de poblaciones linfocitarias. Los resultados de este análisis de laboratorio brinda información de suma importancia sobre el estado inmunológico del paciente y sobre el riesgo de progresión. El CDC (Centers for Disease Control and Prevention, U.S.), clasifica a las personas infectadas con VIH según dos criterios, uno clínico y otro basado en el recuento absoluto de LTCD4+. La determinación de subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo (Linfocitos CD3+, LTCD4+, LTCD8+ y la relación LTCD4+/LTCD8+), permiten monitorizar pacientes infectados con VIH, los que son comparados con valores de referencia y tiene el propósito de obtener una visión general del sistema inmune celular del paciente durante el seguimiento de la enfermedad.

2.3. ESTUDIOS de RESISTENCIA a los ANTIRRETROVIRALES

La resistencia es la consecuencia inevitable de la supresión incompleta de la replicación viral secundaria a la exposición a antirretrovirales (ARVs). El test de resistencia genotípico, disponible en nuestro país, es una técnica que permite identificar mutaciones a nivel genético que determinan cambios en proteínas virales, sitios blanco de acción de la mayoría de los fármacos utilizados. Se ha establecido una correlación entre la presencia de determinadas mutaciones y la resistencia a la acción de fármacos ARVs. La interpretación del impacto sobre la sensibilidad a dichos fármacos se realiza a través del software correspondiente al test comercial en uso y de otras bases de datos internacionales disponibles en forma libre.

El test de resistencia se ha constituido en una herramienta imprescindible para asistir al clínico en las decisiones terapéuticas, con un demostrado beneficio en la respuesta terapéutica y en la sobrevida (AI, AII).⁽⁸⁻¹¹⁾

Desde el punto de vista clínico la utilidad de los test de resistencia se describen a continuación:

- permite identificar fármacos no eficaces y los potencialmente activos, lo que facilita la elección de un esquema terapéutico con mayores posibilidades de ser efectivo luego del fallo virológico.
- Evita el cambio innecesario de fármacos ARVs cuando no se detecta resistencia
- Evita las toxicidades de fármacos inactivos

Sin embargo el test de resistencia tiene limitaciones que lo posicionan como una herramienta adyuvante para obtener los máximos beneficios, pero que debe ser interpretada con precaución en determinados contextos. El test detecta mutaciones presentes al momento de la realización del mismo, las cuales estarán presentes en la medida que se estén utilizando los fármacos que las seleccionan. En PVVS que han estado expuestos a una larga historia de tratamiento antirretroviral con varios esquemas previos, las mutaciones seleccionadas durante esos tratamientos pueden quedar “archivadas” y no necesariamente ser identificadas por el ensayo. La sensibilidad de los test utilizados en la práctica clínica no permite detectar variantes minoritarias cuando estas representan menos del 20% de la población viral.

A continuación se describen las condiciones para la realización del test y los criterios de indicación consensuados y adoptados a nivel nacional.

Tabla 4. Condiciones para la realización del test de resistencia a ARVs.

CONDICIONES	COMENTARIOS
El paciente debe ser adherente y la muestra de sangre debe ser obtenida estando en uso el esquema terapéutico	Solo frente a la presencia de fármacos se expresarán las mutaciones de resistencia
La carga viral debe ser mayor a 1000 copias ARN/mL	Niveles menores limitan la sensibilidad de la técnica
La falla virológica debe ser confirmada con 2 determinaciones de carga viral con un intervalo de al menos 3 a 4 semanas	Las elevaciones transitorias de carga viral pueden responder a otras causas diferentes a la resistencia
Es necesario disponer de la historia antirretroviral y el resultado de test previos sí los tuviera	Contribuyen a la mejor interpretación. Las mutaciones seleccionadas en el pasado pueden desaparecer en ausencia del fármaco que le dio origen, pero pueden re-emergir rápidamente si se reintroduce el fármaco correspondiente (Falsa reversión de mutaciones en ausencia de fármacos ARV)
La interpretación es compleja	Se requiere de una interacción entre clínicos y virólogos para optimizar la interpretación de los resultados

Indicaciones Nacionales para la realización de los Test de Resistencia Genotípicos

Pacientes en fallo virológico:

- buena adherencia y,
- mas de 6 meses de inicio o cambio de TARV y,
- 2 determinaciones de Carga Viral para VIH ≥ 1.000 copias/mL.

Mujeres embarazadas:

- a) recibiendo TARV por un período mayor a 3 meses y con CV ≥ 1.000 copias/mL
- b) con infección VIH conocida que hayan estado expuesta a ARV (TARV previa o Profilaxis de la Transmisión Madre-Hijo) y con CV ≥ 1.000 copias/mL.

El inicio de TARV en la embarazada no debe condicionarse a la espera del resultado.

No se indicará de Test de Genotipificación en las siguientes situaciones:

- no adhesión a tratamientos
- Paciente con múltiples fallos previos y resistencia a varias familias que no permitan diseñar un plan que contenga al menos 2 fármacos plenamente activos y un IP/r con al menos sensibilidad intermedia.

Bibliografía.

1. http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Inmunizacionesrecomendadas_FS_sp.pdf
2. Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009;48: 659-66.
3. Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, December 2010. *Wkly Epidemiol Rec* 2011; 86: 38-43.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 72-6
5. Weinberg A, Levin MJ, Macgregor RR. Safety and immunogenicity of a live attenuated varicella vaccine in VZV-seropositive HIV-infected adults. *Hum Vaccin* 2010; 6: 318-21.
6. Pickering L, Baker C, Freed G, et al. Immunization Programs for Infants, Children, Adolescents, and Adults: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis* 2009; 49: 817-840.
7. Pedersen R, Lohse N, Ostergaard L. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review. *HIV Med* 2011; 12: 323-33.
8. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002; 16: 369-79
9. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, González J, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the HAVANA trial. *AIDS* 2002; 16: 209-18
10. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS* 2000; 14: F83-F93
11. Palella FJ, Armon C, Buchacz K, Cole SR, Chmiel JS, Novak RM, et al. The association of HIV susceptibility testing with survival among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2009; 151: 73-84

CAPITULO III

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV)

III.1. Generalidades

El tratamiento antirretroviral (TARV) es uno de los componentes claves en la atención integral de las PVVS. Los beneficios del TARV están claramente establecidos en términos de sobrevida, calidad de vida y en reducción de la transmisibilidad (AII, AII, AI).⁽¹⁻³⁾ Por otra parte, se describe un aumento del riesgo cardiovascular, de enfermedades renales y hepáticas, que se atribuyen a una estado de actividad inflamatoria exacerbada en PVVS sin TARV (BII).⁽⁴⁾ Algunas evidencias derivadas de estudios de cohortes muestran una reducción de estos eventos en individuos que inician TARV temprana, efecto que se explica por una supresión de la actividad inflamatoria secundaria a la replicación viral. Se reconoce la invasión viral temprana del sistema nervioso central como causante del deterioro cognitivo precoz que sufren las PVVS, reconociéndose una reducción en su incidencia asociada a la instauración temprana del TARV (AII).⁽⁵⁾ También algunas enfermedades malignas no marcadoras de enfermedad SIDA, mas incidentes en PVVS, disminuyen su incidencia con el TARV (AII).⁽⁶⁾

Los efectos beneficiosos del TARV descritos que amplían los reconocidos inicialmente (reducción de enfermedades oportunistas y prolongación de la sobrevida), sumado a la disponibilidad de regímenes de posología mas sencilla y mejor tolerados, determina que la indicación del inicio de TARV se desplace a estadios mas tempranos de la infección.

Las mayores limitaciones del TARV están determinadas por los efectos adversos y toxicidades a largo plazo y las consecuencias de la adherencia inadecuada. Sí bien los regímenes actuales tienen menor toxicidad respecto a los utilizados en los primeros años, existe aún relativa corta experiencia que hace imprevisible conocer cuáles pueden ser los efectos a largo plazo en PVVS expuestas por décadas.

La adherencia es la principal condición para el éxito del TARV, entendiéndose por tal la capacidad del paciente de comprometerse e involucrarse el inicio y control del TARV que le permita mantener un cumplimiento riguroso del tratamiento.⁽⁷⁾ Por lo tanto antes de realizar la prescripción se debe contar con la aceptación y comprensión de quien va a recibirlo, por ser un tratamiento crónico y cuyo no cumplimiento dará lugar a consecuencias adversas. Dado que el inicio del TARV excepcionalmente es urgente, es importante que tanto el médico como el paciente empleen todo el tiempo que sea necesario para elaborar tal decisión, para la cual a veces se requiere más de una entrevista. Es función del médico tratante infundir confianza y establecer un diálogo fluido para informar al paciente y que éste a su vez comprenda los beneficios de la medicación, así como la importancia de tomarla regularmente, en los horarios indicados y sin interrupciones; sin dejar de conocer los efectos secundarios y tóxicos. Además debe comprender la necesidad de concurrir a los controles periódicos.

Los factores asociados a no adherencia son: consumo de sustancias psicoactivas (ilícitas y alcohol),

depresión, efectos adversos, bajo nivel de educación, poca confianza en los beneficios del tratamiento, mayor número de comprimidos y de dosis (AI).⁽⁸⁾

El incumplimiento en el tratamiento es la causa más importante del fracaso terapéutico y de selección de cepas de resistentes, con el consecuente perjuicio para el paciente y potencial riesgo de transmisión de resistencia. Es por lo tanto imprescindible identificar las características del paciente, de su entorno familiar y social que puedan atender contra una adecuada adherencia y diseñar estrategias de apoyo interdisciplinarias (psicología, psiquiatría, asistente social, grupos de apoyo) (AI).⁽⁹⁾

Bibliografía.

1. ART CC AC. Life expectancy of individual on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372 (9635): 293-99
2. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008; 300: 51-9
3. Attia S, Egger M, Muller M, et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; 23: 1397-1404
4. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Major clinical outcomes in Antiretroviral Therapy (ART)-Naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART Study. *J Infect Dis* 2008; 197: 1133-44
5. Baskaran K, Mussini C, Antinori A, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol* 2008; 63: 213-21
6. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1109-16
7. Knobel H, Escobar I, Polo R, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 221-31
8. Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment-related determinants of patient's nonadherence to HIV medications. *AIDS Patient Care and STDs* 2009; 23:
9. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi A, et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, 2009, Issue 1, Art. No. CD001442. DOI: 10.1002/14651858.CD001442.pub3

III.2. Objetivos del TARV

Son objetivos del TARV:

- Reducir de forma duradera la carga viral a niveles indetectables
- Restaurar y preservar la función inmune
- Prolongar la sobrevida
- Mejorar la calidad de vida evitando la ocurrencia de enfermedades oportunistas y otras morbilidades asociadas al VIH
- Prevenir la transmisión vertical y otras formas de transmisión del VIH

III.3. Cuando iniciar TARV.

Tabla 5. Recomendaciones para el inicio de TARV

Iniciar TARV en:
<ul style="list-style-type: none">• Sintomático B o C⁽¹⁾ (AI)• Embarazo (AI)• CD4 \leq 350/mm³ (AI)• Nefropatía asociada al VIH (AII)• Coinfección con VHB cuando es necesario tratar el VHB (AII)
Considerar inicio en:
<ul style="list-style-type: none">• CD4 entre 350/mm³ y 500/mm³ ⁽²⁾(BII/III) Considerar la presencia de uno o mas de los siguientes factores para la indicación:<ul style="list-style-type: none">Edad > 50 añosDescenso de CD4 \geq 100/mm³ en un añoCV > 100.000 copias/mm³Comorbilidad asociada que empeore el pronóstico (hepática, renal, cardiovascular, neoplasia no-SIDA)• Pareja serodiscordante⁽³⁾ (AI)• Coinfección con VHC (BII)
Diferir inicio en:
<ul style="list-style-type: none">• CD4 > 500/mm³ ⁽³⁾(CII)

⁽¹⁾Iniciar en las primeras 2 semanas de tratamiento de la enfermedad oportunista, especialmente en TB no meníngea con CD4 < 50/mm³; inicio inmediato en enfermedades sin tratamiento específico.

⁽²⁾Considerar riesgo beneficio, evaluando enfáticamente las posibilidades de adherencia. ⁽³⁾Evaluar con el paciente riesgo-beneficio (ver texto).

La indicación de inicio de un régimen ARV generalmente deriva del nivel de CD4 y de la presencia de síntomas (enfermedades asociadas a la inmunodepresión marcadoras o no de SIDA). Sin embargo, cada vez es mayor la evidencia que sustenta considerar para la indicación de TARV la edad y presencia de comorbilidades.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo aleatorizado que demuestra un beneficio sustancial en la sobrevida y una reducción de la incidencia de tuberculosis en pacientes que iniciaron el TARV sin SIDA, con recuentos de CD4 entre 200/mm³ y 350/mm³ vs. los que iniciaron con menos de 200 CD4/mm³.^(1, 2) Varios estudios de cohortes demuestran un beneficio adicional en la sobrevida en pacientes que inician con mas de 350 CD4/mm³.^(3, 4)

El inicio del TARV a mayor recuento de CD4 (>500/mm³) requiere de varias consideraciones que deben ser evaluadas en conjunto con el paciente. Sí bien la terapia antirretroviral mejora la calidad de vida en sintomáticos, la percepción puede ser contraria en personas que están asintomáticas. La necesidad de tomar medicación regularmente sumado a los efectos adversos que casi invariablemente ocasionan estos fármacos, deben ser claramente discutidos previo a la indicación temprana del TARV, dado que son factores determinantes de una adherencia inadecuada. La exposición prolongada a algunas familias de ARV (INTR, IP), se ha asociado a mayor riesgo cardiovascular en un estudio de cohortes.⁽⁵⁾

Algunos estudios muestran que los costos asociados al VIH son mayores en pacientes con menos de 50 CD4/mm³ respecto a aquellos con mas de 350 CD4/mm³, sin embargo, no existen estudios recientes de costo efectividad que evalúen diferentes rangos de inicio de TARV y que incluyan pacientes con mas de 500 CD4/mm³.⁽⁶⁾

El inicio del TARV está indicado en pacientes sintomáticos no SIDA (estadio B) y en pacientes con

eventos definitorios de SIDA (estadio C). El inicio debe ser inmediato en aquellas afecciones que no tienen un tratamiento específico o su respuesta es pobre (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, criptosporidiasis, microsporidiasis). Mucho se ha debatido respecto a la oportunidad de inicio en afecciones con tratamiento específico, debido a la toxicidad de la sumatoria de fármacos y al riesgo de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI). La evidencia sustenta el inicio de TARV temprana, en las 2 primeras semanas de tratamiento de la EO incluida la TB en pacientes con recuentos de CD4 menores a 200/mm³, demostrándose menor mortalidad y disminución de la incidencia de otros eventos SIDA. ⁽⁷⁾

El embarazo es indicación de inicio de TARV para prevención de la transmisión madre-hijo del VIH, independientemente del estado inmunitario de la mujer. El TARV, cuando resulta en la supresión de la carga viral, sumado a la cesárea y suspensión de la lactancia reduce la transmisión vertical del VIH a menos del 2%. ^(8, 9)

Se reconoce un efecto preventivo del TARV de la transmisión en parejas serodiscordantes (prevención de la infección en el individuo seronegativo por administración de TARV a su pareja sexual seropositiva) ⁽¹⁰⁾. La indicación de TARV para prevenir la transmisión requiere de la asesoría a la pareja, con especial énfasis en que ésta es una medida coadyuvante junto al uso del condón, dado que es imposible tener la absoluta certeza que la viremia estará permanentemente suprimida. Por otra parte, un rebote viral puede conducir a la selección de resistencia con el riesgo de transmisión de virus resistentes.

La nefropatía asociada al VIH (HIVAN – HIV-associated nephropathy), es controlada a través del TARV que impacta preservando la función renal y prolongando la sobrevida. ⁽¹¹⁾

La coinfección VIH con virus de hepatitis B y C (VHB, VHC) es un hallazgo frecuente dado que estos virus comparten las vías de transmisión. La infección por el VIH impacta en la historia natural de las hepatitis crónicas mencionadas, acelerando la tasa de fibrosis, la evolución a cirrosis y aumentando la incidencia de hepatocarcinoma y muerte de causa hepática. ^(12, 13) El TARV mejora el pronóstico de estos pacientes. El uso de fármacos activos contra el VIH y VHB previene el daño hepático relacionado al VHB y el uso de TARV que restablece la inmunidad impacta en una mejor respuesta al tratamiento del VHC. ^(14, 15)

La media de edad de las PVVS tiende a incrementarse, lo que mayormente responde a una prolongación de la sobrevida aunque también se ha reportado un aumento en la edad media al diagnóstico de la infección. Ciertas características de las PVVS de mayor edad -menor capacidad de recuperación inmune, mayor frecuencia de comorbilidades, mejor adherencia- sustentan la recomendación del inicio del TARV temprano en este grupo etario. ⁽¹⁶⁾ Sí bien el límite de edad no está bien establecido, existen datos de estudios de cohortes que marcan este umbral en los 50 años de edad. ⁽¹⁷⁾

Bibliografía

1. Severe P, Juste MAJ, Ambroise A, et al. Early versus Standard Antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010; 363Z: 257-65
2. Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment naive adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17; 3: CD008272
3. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. When to Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373 (9672): 1352-63
4. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360: 1815-26
5. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201: 318-30
6. Gebo KA, Fleishman JA, Conviser R, et al. Contemporary costs of HIV healthcare in the HAART era. *AIDS* 2010; 24: 2705-15
7. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE* 2009; 4: e5575.
8. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008; 22: 973-81
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection – United States, 1985-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 592-97

10. Donnell D, Baeten JM, Kiari J, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375 (9731): 2092-8
11. Kalayjian RC, Francheschini N, Gupta SK, et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS* 2008; 22: 481-87
12. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360 (9349): 1921-26
13. Thein HH, Yi Q, Dore GL, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008; 22: 1979-91
14. Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, et al. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naive individuals in Thailand. *Hepatology* 2008; 48: 1062-69
15. Ragni MV, Nalesnik MA, Schillo R, et al. Highly active antiretroviral therapy improves ESLD-free survival in HIV-HCV coinfection. *Haemophilia* 2009; 15: 552-58
16. Kira JB, Bidwell Gotees M. Human immunodeficiency virus in an aging population, a complication of success. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 2129-38
17. Nogueras M, Navarro G, Antón E, et al. Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 159-67

III.4. Planes de inicio de TARV.

En la selección del régimen de TARV inicial se consideran eficacia, reacciones adversas, simplicidad y toxicidad. Algunas condiciones del paciente pueden afectar las características mencionadas, como el recuento de CD4, la presencia de comorbilidades, coinfecciones y la concomitancia de otros tratamientos farmacológicos. Otras características que condicionan la selección del TARV son las posibilidades de adherencia, la edad y sexo, fertilidad en la mujer, entre otros. Las recomendaciones para los regímenes “preferidos” en estas guías suelen ser aplicables a la mayor parte de las PVVS, sin embargo siempre debe evaluarse integralmente la situación individual. También se han enunciado los factores a considerar para la elección del plan específico, intentando abarcar las situaciones más frecuentes.

Cabe destacar que en los planes recomendados se han considerado, además de eficacia, tolerancia, simplicidad y toxicidades, los costos económicos, con el objetivo de apoyar recomendaciones con un enfoque de salud pública promoviendo la equidad, la calidad de acceso a la salud y la sustentabilidad del sistema. En el anexo I se detallan las dosis y posología de los fármacos ARVs disponibles en nuestro país.

Tabla 6. Recomendaciones para regímenes de inicio.

RÉGIMEN DE ELECCIÓN	Indicado en:	Precauciones:
AZT + 3TC + EFV (AI)	- Considerar siempre para el inicio, excepto indicaciones específicas de otro plan o contraindicaciones - primera elección en TB/VIH	- (1) anemia - (2) precaución: patología psiquiátrica; contraindicado en: epilepsia, antecedentes de IAE
REGÍMENES ALTERNATIVOS	Indicado en:	Precauciones:
Regímenes basados en INNTR		
TDF + 3TC* + EFV (AI)	coinfección crónica con VHB Hb ≤ 8g/dL Alternativa en TB/VIH	- (3) Uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos; Clearance de creatinina <50mL/min - (2) precaución: patología psiquiátrica; contraindicado en: epilepsia, antecedentes de IAE

ABC + 3TC + EFV (BI)	- Hb ≤ 8g/dL - Clearance de creatinina <50mL/min (x ABC)	- (4) CV > 100.000 copias/mL; contraindicado en HLA B5701 positivo - (2) precaución: patología psiquiátrica; contraindicado en: epilepsia, antecedentes de IAE
AZT + 3TC + NVP (BI)	Mujer en edad fértil contraindicación a EFV riesgo cardiovascular alto	- (1) anemia - (5) Mujer con CD4 > 250/mm ³ ; Hombre con CD4 > 400/mm ³ ; Hepatopatía crónica moderada-severa
REGÍMENES ALTERNATIVOS	Indicado en:	Precauciones:
Regímenes Basados en IP/r		
AZT (o TDF) + 3TC + ATV/r (AI)	- Riesgo cardiovascular alto y contraindicación a NVP	- (6) nefrolitiasis; uso concomitante con antiácidos - (1) anemia - (3) Uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos; Clearance de creatinina <50mL/min
AZT (o ABC) + 3TC + LPV/r (AI) AZT (o TDF) + 3TC + LPV/r (BI)	Embarazo Mujer en edad fértil con CD4 > 250/mm ³ - Contraindicación a INNTRs	- (7) Riesgo cardiovascular alto - (1) anemia - (4) CV > 100.000 copias/mL; contraindicado en HLA B5701 positivo - (3) Uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos; Clearance de creatinina <50mL/min

Aclaraciones. * de estar disponible, FTC en lugar de 3TC. Efectos determinados por: ⁽¹⁾ AZT (anemia); ⁽²⁾ EFV (alteraciones de la esfera neuro-psicológica); ⁽³⁾ TDF (insuficiencia renal, disfunción tubular); ⁽⁴⁾ ABC (reacción de hipersensibilidad); ⁽⁵⁾ NVP (hepatotoxicidad); ⁽⁶⁾ ATV (hiperbilirrubinemia indirecta, nefrolitiasis); ⁽⁷⁾ LPV/r (dislipemia, aumento de riesgo cardiovascular).

4.1. REGÍMENES DE INICIO EN BASE A INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (INNTR)

La recomendación de efavirenz (EFV) en el plan de inicio está basada en la numerosa y contundente evidencia que la respalda. La eficacia terapéutica de EFV ha sido demostrada en numerosos Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) con resultados similares o superiores aún en pacientes severamente inmunodeprimidos e independientemente de la carga viral, cuando se lo comparó con regímenes en base a inhibidores de proteasa (IP) e inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) – nelfinavir (NFV); indinavir (IDV); atazanavir (ATV); lopinavir/ritonavir (LPV/r); saquinavir/ritonavir (SQV/r); amprenavir/ritonavir (APV/r).⁽¹⁻⁶⁾ La eficacia de EFV es comparable a regímenes que contienen fármacos de última generación como maraviroc (MVC) o raltegravir (RAL).^(7, 8)

La mayoría de los estudios que comparan EFV y nevirapina (NVP) en el régimen de inicio, muestran superioridad del primero.^(9, 10) El escaso o nulo impacto de NVP sobre los lípidos, la ausencia de efectos teratogénicos en el embarazo y su buena tolerancia hacen que sea un régimen a considerar en condiciones seleccionadas.^(11, 12)

Pocos estudios comparan directamente NVP con IP. Los primeros donde la comparación se realizó con indinavir (IDV) y NFV, fármacos actualmente en desuso, mostraron superioridad de la NVP.^(13, 14) La comparación de NVP versus ATV/r, ambos combinados con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC), mostró no inferioridad de NVP.⁽¹⁵⁾ Sin embargo, la combinación de NVP con TDF/FTC ha

mostrado elevada tasa de fracasos en otro ECA por lo que no se recomienda hasta disponer de mayor evidencia.⁽¹⁶⁾

Los principales efectos adversos del EFV ocurren a nivel del SNC (mareos, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, ansiedad, etc), aunque muy frecuentes suelen remitir en las 2 a 4 primeras semanas de tratamiento. Han sido reportados efectos teratogénicos por lo que se prefiere evitar en mujeres en edad fértil, especialmente sí es dudoso el uso de métodos anticonceptivos y en el primer trimestre del embarazo. El efecto adverso más frecuente con NVP es la aparición de un exantema maculopapular que en la mitad de los casos remite con manejo farmacológico. La aparición de rash y compromiso sistémico o un síndrome de Stevens-Johnson, pueden aparecer con ambos INNTR, aunque es más frecuente con NVP y obliga a la suspensión del fármaco. La hepatotoxicidad por NVP es más frecuente en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis, B y/o C, por lo que su uso debe ser monitoreado con enzimas hepáticas. Sí bien^(17, 18) algunos estudios reportaron mayor incidencia de hepatotoxicidad con el uso de NVP en mujeres con CD4 > 250/mL y en hombres con CD4 > 400/mL, otros más recientes no corroboran estos hallazgos.^(19, 20) Por precaución y ante la ausencia de una evidencia de calidad, esta guía mantiene la recomendación de no indicar NVP con los umbrales de CD4 antes mencionados.

4.2. REGÍMENES DE INICIO EN BASE A INHIBIDORES DE PROTEASA (IP)

La mayoría de los regímenes basados en IP, especialmente cuando estos son potenciados con ritonavir, muestran una excelente eficacia con perfiles de tolerancia y toxicidad variable. Como fue descrito, muchos de ellos tienen eficacia comparable a EFV pero no superior. Por otra parte el uso de regímenes basados en IP implica un mayor número de comprimidos respecto a los regímenes con INNTR, interacciones farmacocinéticas frecuentes con otros fármacos y una mayor toxicidad metabólica, determinando a mediano plazo, algunos de ellos, un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.⁽²¹⁾

Estas consideraciones, la limitación de opciones de rescate en caso de fracaso posterior y el mayor costo derivado del uso de IP, hacen que se limite su indicación en la primera línea a situaciones específicas.

Regímenes basados en IP recomendados para el inicio

Atazanavir/ritonavir (AI)

La recomendación de ATV/r como IP de primera línea se basa en los estudios que avalan su eficacia, su tolerabilidad y su conveniencia (pauta de monodosis). La combinación ATV/r tuvo una eficacia comparable con EFV (ambos combinados con zidovudina/lamivudina - AZT/3TC) y con LPV/r (ambos combinados con TDF/FTC).^(3,22) En la comparación vs. LPV/r, hubo menor tasa de discontinuaciones por efectos adversos en la rama de ATV/r y menor elevación de colesterol total y triglicéridos. La recuperación inmunológica fue significativamente mayor con ATV/r en pacientes con CD4 menores a 100/mL. El impacto negativo sobre los lípidos es significativamente menor cuando se compara ATV o ATV/r a la mayoría de los IP.⁽²³⁾ ATV puede ser utilizado sin potenciar con ritonavir asociado a AZT/3TC como una alternativa en pacientes con dislipemia o riesgo cardiovascular. Otra estrategia que se considera como alternativa en este grupo de pacientes, es la simplificación de ATV/r a ATV sin RTV en pacientes que han permanecido al menos 6 meses con carga viral indetectable.⁽²⁴⁾ No debe asociarse TDF a un régimen conteniendo ATV sin potenciar, dado que disminuyen las concentraciones de ATV. Por la misma razón, se recomienda evitar el uso concomitante de fármacos antiácidos especialmente inhibidores de la bomba de protones. Pueden utilizarse anti H₂, administrando el ATV/r 2 horas antes o 12 horas después del antiácido. El efecto adverso más frecuente es la hiperbilirrubinemia, que puede determinar la necesidad de cambio. La nefrolitiasis también se asocia al uso de ATV y puede requerir la sustitución del fármaco.

Lopinavir/ritonavir (AI/BI)

LPV/r es un IP potenciado con la ventaja de ser coformulado y puede utilizarse en una o dos dosis diarias (no se recomienda monodosis en el embarazo). Su formulación en tabletas no requiere refrigeración ni tiene requerimientos alimenticios. Existe extensa experiencia en su uso y varios estudios que avalan su eficacia con resultados similares cuando se comparó con otros IP e IP/r.⁽²²⁻²⁶⁾ Su uso en monodosis en la primera línea combinado con TDF/FTC es equivalente a la biterapia.⁽²⁷⁾ Los efectos

adversos mas frecuentes que determina LPV/r son la dislipemia (particularmente hipertrigliceridemia), diarrea, resistencia a la insulina. Se ha reportado un leve aumento en el riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes expuestos a LPV/r y a IDV/r.⁽²¹⁾

Regímenes basados en IP aceptables para el inicio

Otros IP disponibles en nuestro medio son opciones aceptables para el inicio, sin embargo no han sido listadas en la tabla dado el menor nivel de evidencia disponible.

Fosamprenavir/ritonavir (BI/II)

La asociación FPV/r (700/100, dos veces al día) comparado con LPV/r (400/100, cápsulas 2 veces al día), combinados con abacavir/lamivudina (ABC/3TC), mostró similar eficacia y perfil de impacto en los lípidos.⁽²⁵⁾ Un estudio pequeño también mostró similar eficacia cuando se comparó FPV/r (1400/100, una vez al día) con ATV/r (ambos combinados con TDF/FTC).⁽²⁸⁾ El uso de FPV sin RTV, demostró mayor eficacia cuando fue comparado con NFV (asociado a ABC/3TC), sin embargo no existen otros estudios que evalúen esta pauta, por lo que su uso debe ser estrictamente monitoreado.⁽²⁹⁾ Las reacciones adversas mas frecuentes son dislipemia y rash cutáneo. El uso de FPV selecciona mutaciones de resistencia que determinan resistencia cruzada a DRV/r.^(30, 31)

Saquinavir/ritonavir (BI/II)

Existen escasas comparaciones de SQV/r con otros IP en regímenes de primera línea. El estudio mas reciente que comparó SQV/r – tabletas 500mg (1000/100, dos veces/día), con LPV/r (cápsulas, 2 veces/día) ambos combinados con TDF/FTC, mostró similar eficacia con menos efectos negativos sobre el perfil lipídico.⁽²⁶⁾ SQV/r en tabletas es una alternativa a LPV/r en el embarazo. Recientemente se ha reportado prolongación del PR y QT con SQV/r, por lo que se recomienda descartar trastornos subyacentes de la conducción o evaluar el uso concomitante con fármacos que prolonguen el QT.⁽³²⁾

Regímenes basados en IP no recomendados en la primera línea

Darunavir/ritonavir (DRV/r) es un IP potenciado de última generación con eficacia demostrada y buena tolerancia en pacientes naive y experimentados.^(33, 34) DRV/r ha sido comparado con LPV/r, siendo superior en eficacia y tolerancia y con menor impacto sobre los lípidos. Sin embargo, aún no hay datos disponibles de comparaciones con otros IP/r ni con EFV. Ha sido propuesto como opción de primera línea en algunas guías internacionales, sustentado en la evidencia mencionada. En las presentes guías nacionales se recomienda el uso de DRV/r en el tratamiento de rescate que se diseña guiado por test de resistencia. Esta recomendación se sustenta en la experiencia nacional e internacional que surge del análisis de las bases de datos de resistencia. A nivel nacional, mas del 90% de los ensayos de resistencia muestran la preservación de la sensibilidad a DRV/r de las cepas virales analizadas, independientemente de la experiencia previa de tratamiento del paciente. Por otra parte, la respuesta a un plan de TARV de rescate mejora sensiblemente cuando el mismo incluye DRV/r.

Nelfinavir (NFV) es un IP que se utiliza sin potenciar, actualmente no considerado en los planes ARV por su menor eficacia. En Uruguay existen aún pacientes tratados con NFV. Se recomienda mantener el fármaco si el paciente lo tolera y se encuentra con carga viral suprimida. La sustitución del mismo se realizará según los criterios para cambio de TARV que se tratarán en otro capítulo.

Indinavir/ritonavir (IDV/r), es un IP potenciado potente que se ya no se considera en los planes de TARV por su menor tolerancia. Se realizan las mismas consideraciones que para NFV para el cambio.

4.3. ASOCIACIONES RECOMENDADAS DE INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS/ NUCLEOTÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (INTRs)

Las combinaciones de INTRs fuertemente recomendadas para el inicio en estas guías son AZT/3TC o TDF/3TC (o FTC), mientras que la combinación ABC/3TC se considera una alternativa en determinadas situaciones. AZT/3TC está disponible en una presentación co-formulada. También existen co-formulaciones de TDF/FTC y ABC/3TC, que permiten la utilización de 1 comprimido al día. La mayor limitación de estas últimas presentaciones es el costo.

La mayoría de las guías postulan la asociación TDF/FTC (o 3TC) de primera línea. Como surge de los estudios que se analizarán a continuación, esta asociación tiene un cuerpo de evidencia que la sustentan. En esta guía se recomienda su uso con la misma fuerza de evidencia (nivel A) respecto a AZT/3TC, sin embargo se prioriza el uso de AZT/3TC por razones que expondremos a continuación. La fortaleza de esta recomendación es consecuencia de las siguientes consideraciones:

- la eficacia virológica de TDF/FTC es comparable a AZT/3TC
- la eficacia inmunológica significativamente mayor de TDF/FTC es manifiesta solo en las primeras semanas de uso
- la tasa de discontinuaciones por reacciones adversas es mayor en la combinación AZT/3TC (por anemia), sin embargo este efecto adverso es fácilmente diagnosticado en el seguimiento de los pacientes y reversible con el switch a un plan sin AZT
- sí bien la combinación TDF/FTC tiene la ventaja de ser co-formulada (un comprimido día), el costo de la misma o del TDF combinado con 3TC, es significativamente mayor respecto a AZT/3TC
- Del balance en estas consideraciones, que son fuertes determinantes de costo-beneficio, surgen las recomendaciones enunciadas en estas guías.

A continuación se resumen los principales resultados de los estudios que comparan las combinaciones de INTRs recomendadas.

- TDF/FTC/EFV Vs. AZT/3TC/EFV. Mayor respuesta virológica de la primera combinación a las 48 semanas, explicada por el mayor número de interrupciones de tratamiento por anemia debida a AZT. Los resultados reportados a 96 y 144 semanas del estudio, muestran una eficacia comparable en términos de supresión virológica. La recuperación inmunológica fue significativamente mayor con TDF/FTC hasta las 96 semanas, esta diferencia no se constata a las 144 semanas. La tasa de adherencia fue similar entre los grupos. El número de mutaciones a INNTR fue similar entre los grupos pero la M184V (mutación para FTC y 3TC) fue mas frecuente en la asociación AZT/3TC/EFV. No hubo alteraciones significativas de la función renal por TDF y éste tuvo menor impacto negativo sobre los lípidos.^(35, 36)
- TDF/3TC/EFV Vs. D4T/3TC/EFV. Similar eficacia a las 144 semanas con menor incidencia de dislipemia y lipoatrofia con el primer plan. Una disminución de la densidad ósea fue mas significativa con TDF en las primeras semanas de tratamiento. No hubo diferencias significativas en la función renal. El desarrollo de mutaciones fue similar y la K65R (resistencia a TDF) apareció bajo los dos regímenes.⁽³⁷⁾
- TDF/FTC/LPV/r Vs. ABC/3TC/LPV/r. Similar eficacia y perfil de efectos adversos.⁽³⁸⁾
- TDF/FTC + EFV o ATV/r Vs. ABC/3TC + EFV o ATV/r. Mayor eficacia significativa de TDF/FTC en cualquier combinación en pacientes con carga viral mayor a 100.000 copias/mL y menor impacto negativo sobre los lípidos.⁽³⁹⁾
- TDF/FTC/EFV Vs. ABC/3TC/EFV. Mayor eficacia virológica de TDF/FTC, menor impacto en el perfil de lípidos, sin cambios significativos en la función renal.⁽⁴⁰⁾
- Meta-análisis de TDF/FTC Vs. ABC/3TC combinados con diferentes IP/r. Se confirma una mayor eficacia de la primer combinación en pacientes con cargas virales mayores a 100.000 copias/mL.⁽⁴¹⁾
- ABC/3TC/EFV Vs. AZT/3TC/EFV. Eficacia virológica fue similar con mejor respuesta inmunológica para la primer asociación. La tasa de efectos adversos, incluido el impacto sobre los lípidos fue similar. No hubo diferencias en el número y tipo de mutaciones seleccionadas.⁽⁴²⁾
- ABC/3TC/EFV Vs. D4T/3TC/EFV. Eficacia similar, menos efecto negativo sobre los lípidos y menos lipoatrofia con ABC/3TC.⁽⁴³⁾

Las asociaciones recomendadas como preferidas, TDF/3TC (o FTC) y AZT/3TC, tienen un perfil propio de reacciones adversas y toxicidades que requieren monitorización (ver Toxicidades).

El TDF ha sido asociado a toxicidad renal, la cual puede expresarse por deterioro de la función glomerular y/o tubular. Sin embargo no son alteraciones frecuentes y ciertos factores se identifican como predisponentes (deterioro renal previo, uso de otros fármacos nefrotóxicos, bajo índice de

masa corporal, bajo recuento de CD4). También se ha reportado mayor declinación de la función renal cuando se utiliza en regímenes asociado a IP/r respecto a INNTRs.^(44, 45) El TDF se ha asociado a mayor pérdida de masa ósea. Se desconoce la evolución de la misma con la exposición a largo plazo así como su impacto en la calidad de vida.⁽⁴⁶⁾

Los principales efectos adversos del AZT son los gastrointestinales y la mielotoxicidad. Esta última generalmente se expresa por anemia macrocítica y en ocasiones con neutropenia. Otros efectos menos frecuentes son los debidos a toxicidad mitocondrial como hiperlactacidemia, lipoatrofia y miopatía.^(47,48) El monitoreo clínico y paraclínico permiten detectar estas complicaciones que son reversibles con el cambio oportuno de AZT a un INTR alternativo.

La reacción de hipersensibilidad (RHS) es la mas frecuente de las reacciones adversas a ABC e indicación para el cambio. Esta reacción está asociada a la presencia de HLA-B 5701, por lo que, de estar disponible, es recomendable realizar el test previo al inicio de tratamiento y si este es positivo excluye la posibilidad de uso del fármaco. Sin embargo, su negatividad no asegura en un 100% la no ocurrencia de la reacción.⁽⁴⁹⁾ Al momento en nuestro país, no es fácilmente accesible por lo que se recomienda el monitoreo clínico y alertar al paciente de los síntomas y signos sugestivos.

Otros fármacos de la familia y combinaciones de ITRNs no están recomendados en la primera línea.

Estavudina (D4T) sí bien es muy potente cuando se asocia a 3TC, tiene una elevada tasa de efectos adversos como dislipemia y lipoatrofia. Se ha recomendado en pacientes que están recibiendo este ARV, utilizar la presentación de 30mg. En nuestro país aún hay pacientes que reciben D4T como parte de su régimen. Se recomienda realizar el switch a un ITRN alternativo solo en caso de presentar alguna de las toxicidades mencionadas.

- Didanosina (ddl) es un potente INTR, que también ha caído en desuso por sus toxicidades. En nuestro país en este momento no está disponible, por lo que se recomienda que si existen pacientes con este fármaco cambiar a un alternativo.
- La combinación AZT/3TC/ABC, sí bien es bien tolerada y podría ser una opción en situaciones muy específicas (TB en pacientes con intolerancia a INNTR, embarazo), no es recomendable su uso por su menor eficacia.
- La combinación AZT/3TC/ABC/TDF, sí bien los datos son escasos, ha demostrado eficacia virológica y buena tolerancia. Es una opción solo a considerar con el uso concomitante de anti-TB cuando existe intolerancia a los INNTRs.⁽⁵⁰⁾

III.5. TARV en SITUACIONES ESPECIALES

5.1. Tuberculosis y VIH

La infección por el VIH es el factor de riesgo mas importante para el desarrollo de una TB activa. La TB puede desarrollarse a cualquier nivel de CD4, aunque el nivel inmunitario condiciona la incidencia y forma de presentación de la TB. El TARV disminuye la incidencia de TB, la tasa de recurrencia y la mortalidad.^(51, 52)

Como ya fue señalado el TARV debe ser iniciado en todo paciente con TB, debiendo ser este inicio mas precoz cuánto mas inmunodeprimido está el paciente⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Los riesgos de la superposición de tratamientos es el aumento de incidencia de reacciones adversas y de SIRI.

CD4 menor a 50/mL: Iniciar en las primeras 2 semanas de tratamiento anti-TB (AI)

- CD4 entre 50 y 500/mL: Iniciar en las primeras 8 semanas de iniciado el tratamiento anti-TB (BI)
- CD4 mayor a 500/mL: Si bien no existe evidencia para recomendar el inicio del TARV, se recomienda considerar el inicio luego de la fase intensiva de tratamiento anti-TB. (CIII)

La elección del TARV está condicionada por las interacciones que determina la rifampicina, componente esencial del régimen anti-TB, potente inductor de las isoenzimas del complejo citocromo CYP450 y de las UGT1A1 (uridino difosfato gluconyltransferasa). Dado que las familias menos afectadas por estas interacciones son los INTR y los INNTR, los planes de inicio recomendados son:

- AZT/3TC/EFV o TDF/3TC/EFV (AII)
- AZT/3TC/NVP (BII)
- AZT/3TC/ABC ± TDF (CIII)

Algunos estudios muestran que la respuesta clínica no varía con la modificación de la dosis de EFV; y la OMS y expertos recomiendan mantener la dosis de 600mg/día en pacientes con peso mayor a 60kg.⁽⁵⁶⁾ La NVP es una alternativa a EFV, aunque se ha reportado una mayor proporción de fallo virológico.^(57, 58) La alternativa de 3 o 4 INTRs asociados, es una alternativa para pacientes que no toleren un régimen en base a INNTR.

Coinfección con virus de hepatitis

5.2. VIH-VHC

Se ha reportado una tasa acelerada de progresión de la fibrosis en individuos con infección por VHC coinfectados con VIH respecto a los mono infectados por VHC. Esta progresión es mayor cuanto menor es el recuento de CD4.^(59, 60) Toda persona que se diagnostica de una infección por VIH debe ser evaluado con serología para VHC y confirmar la cronicidad de la infección a través de biología molecular (PCR-RNA). En caso de confirmarse la cronicidad de la infección la conducta terapéutica inicial estará guiada por el nivel de CD4:

- CD4 menor a 200/mL: iniciar TARV. (AI)
- CD4 entre 200/mL y 350/mL: iniciar TARV y evaluación según protocolo nacional para tratamiento del VHC.
- CD4 entre 350/mL y 500/mL: evaluar según protocolo nacional indicación de tratamiento del VHC. Sí éste está indicado iniciar TARV.
- CD4 mayor a 500/mL: evaluar indicación de tratamiento del VHC según protocolo nacional.
- Existen evidencias que muestran que el TARV en pacientes coinfectados por VHC retarda la progresión a fibrosis y la recuperación inmune que determina mejora la tasa de respuesta al tratamiento del VHC.^(61, 62)

En cuanto al TARV, se debe considerar que la frecuencia de hepatotoxicidad es mayor con determinados fármacos como NVP, D4T y ritonavir a dosis plena (los dos últimos en desuso). Sí se indica tratamiento del VHC, respecto a los fármacos ARVs se recomienda:

- Evitar el ddl, por su interacción con RBV aumenta significativamente el riesgo de toxicidad mitocondrial.
- Evitar el AZT, ya que sumado al efecto de la RBV aumenta la incidencia de anemia. No es una contraindicación absoluta al uso de AZT. El monitoreo exige hemogramas seriados por lo que puede optarse realizar el switch sí se desarrolla anemia (Hb<8g/dL).
- Usar con precaución el EFV y evitarlo en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica dado que pueden sumarse a los efectos en esta esfera del Peg-IFN
- Cambiar ABC (preferiblemente a TDF), en caso de necesidad de reducir la dosis de RBV. El uso de ABC se ha asociado a menor respuesta virológica sostenida cuando se usan dosis de RBV menores de las recomendadas, 1200 mg/día.⁽⁶³⁾

VIH-VHB

La infección crónica por VHB, definida por la persistencia del HBsAg por mas de 6 meses, cuando está asociada a infección por VIH determina un curso acelerado a cirrosis y mayor incidencia de carcinoma hepatocelular.⁽⁶⁴⁾ Por las implicancias pronósticas y terapéuticas siempre debe solicitarse serología completa de VHB, para definir la exposición previa y/o la infección crónica. En caso de descartarse la infección y exposición siempre indicar la vacunación anti VHB.

De confirmarse infección crónica por VHB, se recomienda:

- PCR-DNA/VHB cuantitativo, que permite evaluar la viremia pretratamiento y la respuesta luego de iniciado el mismo. Se debe repetir cada 6 meses. (All)
- Enzimas hepáticas pretratamiento y monitoreo cada 6 meses. (All) Pueden ocurrir elevaciones posteriores al inicio del tratamiento debidas a reconstitución inmune, suspensión de fármacos con acción anti-VHB, seroconversión del AgHBe o desarrollo de resistencia a estos fármacos.
- Iniciar TARV, independientemente del nivel de CD4, con un régimen que incluya TDF/3TC (o FTC), dado que ambos tienen actividad antiviral sobre el VIH y el VHB.(65-67) (All)
- Evitar el uso de un único fármaco con actividad sobre el VHB, especialmente 3TC, dado que el desarrollo de resistencia del VHB es prácticamente del 100% antes de los 5 años. (A1)
- En caso de contraindicación para el uso de TDF, considerar el uso de otro fármaco con acción sobre el VHB (según protocolo nacional) asociado a un TARV que incluya 3TC. (BII)
- Se debe realizar alfa-fetoproteína y ecografía cada 6 a 12 meses, en la evaluación inicial y seguimiento de los pacientes coinfectados para descartar carcinoma hepatocelular. (BII)

Bibliografía

1. Yeni P, Cooper DA, Aboulker J-P, et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomized trial. *Lancet* 2006; 368 (9532): 287-98
2. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865-73
3. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 1011-19
4. Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Méndez P, et al. Prospective, randomized, open label trial of efavirenz vs lopinavir/ritonavir in HIV+ treatment-naive with CD4+<200 cell/mm³ in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 582-8
5. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Comparison of initial combination antiretroviral therapy with a single protease inhibitor, ritonavir and saquinavir, or efavirenz. *AIDS* 2011; 15: 1679-86
6. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Long-term results of initial therapy with abacavir and lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir, or stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 284-92
7. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 803-13
8. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 796-806
9. van den Berg-Wolf M, Hullsiek KH, Peng G, et al. Virologic, immunologic, clinical, safety, and resistance outcomes from a long-term comparison of efavirenz-based versus nevirapine-based antiretroviral regimens as initial therapy in HIV-1-infected persons. *HIV Clin Trials* 2008; 9: 324-36
10. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253-63
11. van Leth F, Phanuphak P, Sroes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med* 2004; 1: e19
12. Parienti JJ, Massari V, Rey D, et al. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 263-6
13. van Leewen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 987-99
14. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002; 7: 81-90
15. Soriano V, Koppe S, Migrano H, et al. Prospective randomized comparison of nevirapine and atazanavir/ritonavir both combined with tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naive HIV-1 infected patients: ARTEN Study week 48 results. 5th Internacional AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention; July 19-22, 2009; Cape Town, South Africa. *Abstract LBPEB07*

16. Rey D, Hoen B, Chavanet P, et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naive HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 380-388
17. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23-31
18. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand 1996-2001. *AIDS* 2003; 17: 2191-99
19. Van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS* 2005; 19: 463-71
20. Peters PJ, Stringer J, McConnell MS, et al. Nevirapine-associated hepatotoxicity was not predicted by CD4 count \geq cells/mL among women in Zambia, Thailand and Kenya. *HIV Med* 2010; 11: 650-60
21. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201: 318-30
22. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 323-32
23. Carey D, Amin J, Boyd M, et al. Lipid profiles in HIV-infected adults receiving atazanavir and atazanavir/ritonavir: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1878-88
24. Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. Safety and efficacy of a 36-week induction regimen of abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2010; 11: 69-79
25. Pulido F, Estrada V, Baril JG, et al. Long term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. *HIV Clin Trials* 2009; 10: 76-87
26. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Syndr* 2009; 50: 367-74
27. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naive subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 474-81
28. Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res and Therapy* 2008; 5: 5. Disponible en: www.aidsrestherapy.com/content/5/1/5
29. Rodríguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 22-32
30. Mitsuya Y, Liu TF, Rhee SY, et al. Prevalence of darunavir resistance-associated mutations: patterns of occurrence and association with past treatment. *J Infect Dis* 2007; 196: 1177-79
31. Poveda E, de Mendoza C, Martin-Carbonero L, et al. Prevalence of darunavir resistance mutations in HIV-1-infected patients mailing other protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 885-88
32. Food and Drug Administration (FDA). Invirase (package insert). October 2010. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020628s033,021785s0101bl.pdf
33. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009; 23: 1679-88
34. Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369 (9568): 1169-78
35. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354: 251-60
36. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients. Virologic, immunologic, and morphologic changes- a 96 week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 535-40
37. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients. *JAMA* 2004; 292: 191-201
38. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23: 1547-56
39. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 2230-40
40. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 49-57

41. Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy base don protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. *HIV Med* 2009; 10: 527-35
42. Dejesús E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1038-46
43. Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, et al. Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 139-47
44. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21: 1273-81
45. Goicochea M, Shanshan L, Best B, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008; 197: 102-8
46. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 963-72
47. Shlay JC, Sharma S, Peng G, et al. The effect of individual antiretroviral drug son body composition in HIV-infected persons initiating Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 298-304
48. Hammond E, McKinnon E, Nolan D. Human immunodeficiency virus treatment-induced adipose tissue pathology and lipoatrophy: prevalence and metabolic consequences. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 591-99
49. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-79
50. Moyle G, Higgs C, Teague A, et al. An open-label, randomized comparative pilot study of a single-class quadruple therapy regimen versus a 2-class triple therapy regimen for individuals initiating antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006; 11: 73-8
51. Moreno S, Jarrin I, Iribarren JA, et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1393-400
52. Miranda A, Morgan M, Jamal L, et al. Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis: the Brazilian experience, 1995-2001. *PLoS One* 2007; 2: e826
53. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010; 362: 697-706
54. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis. XVIII International AIDS Conference; July 18-23, 2010; Viena, Austria. *Abstract THLB106*
55. Havlir D, Ive P, Kendall M, et al. Internacional randomized trial of immediate vs early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE Study. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, Massachussets. *Abstract 38*.
56. Friedland G, Khoo S, Jack C, et al. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1299-1302
57. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: The N2R Study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1752-9
58. Boule A, Van Cutsem GV, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008; 300: 530-39
59. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 562-69
60. Thein HH, Yi Q, Dore GL, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008; 22: 1979-91
61. Ragni MV, Nalesnik MA, Schillo R, et al. Highly active antiretroviral therapy improves ESLD-free survival in HIV-HCV coinfection. *Haemophilia* 2009; 15: 552-58
62. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV supression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006; 44: 47-55
63. Mira JA, Lopez-Cortes LF, Barreiro P, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus Esther lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1365-73
64. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360 (9349): 1921-26

65. Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006; 44: 1110-6
66. Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, et al. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naive individuals in Thailand. *Hepatology* 2008; 48: 1062-69
67. Avihingsanon A, Lewin SR, Kerr S, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine compared with emtricitabine alone in antiretroviral-naive HIV-HBV coinfecting in Thailand. *Antivir Ther* 2010; 15: 917-22

CAPITULO IV

CUANDO CAMBIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El cambio de Tratamiento Antirretroviral puede estar indicado en varias situaciones: fallo terapéutico, dificultades en la adherencia, intolerancia y/o toxicidades.

IV.1. FALLO TERAPÉUTICO.

Clásicamente se han considerado tres expresiones del fallo terapéutico: fallo virológico, fallo inmunológico y fallo clínico.

1.1. Definiciones

- a) **Fallo clínico.** Se define como la aparición de un evento oportunista luego de 3 a 6 meses del inicio del TARV. Actualmente se reconoce que la aparición de este evento puede corresponder a la expresión de un Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune. De corresponder a un verdadero fallo al TARV seguramente se verificará un fallo virológico e inmunológico como condiciones preexistentes.
- Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica (SIRI): se trata de una reacción paradójica como consecuencia de la reconstitución inmune secundaria al TARV. La base es una respuesta inflamatoria exacerbada frente a la presencia de microorganismos o antígenos que se expresa como la agravación de una infección en curso o la aparición clínica de una enfermedad clínicamente inaparente. El principal factor predisponente es el bajo recuento de CD4 al inicio del TARV (<50/mL) y suele observarse con infecciones por mycobacterias, criptococosis, Pneumocystis jirovecii, herpes zoster.
- b) **Fallo Inmunológico.** Se define como:
- Falta de incremento de CD4 al año de TARV (mínimo 25 a 50 células/mL)
 - Descenso de entre 30% y 50% del valor previo, confirmado en dos determinaciones separadas por lo menos 30 días.
- c) **Fallo virológico.** Se define como:
- La falta de supresión virológica (CV < 50 copias/mL) a las 24 semanas de inicio o cambio de un TARV.
 - Aumento de la carga viral confirmada en 2 determinaciones separadas al menos por un mes, luego de un período de supresión virológica.

El fallo virológico puede ser de baja viremia, CV < 1000 copias/mL, en varias determinaciones. Se debe diferenciar de los “blips” que son elevaciones aisladas de la carga viral, generalmente de bajo nivel y que no significa falla virológica. Por ello se recomienda que la falla virológica debe ser confirmada siempre con dos determinaciones.

1.2. Recomendaciones frente al fallo

Fallo inmunológico.

Cuando un paciente inicia su primer TARV, es esperable un aumento del recuento de CD4 entre 100 y 150 células/mL en el primer año. La recuperación de CD4 depende del recuento inicial de los mismos.⁽¹⁾ La persistencia de bajo nivel de CD4 aún con viremia suprimida se asocia a un leve pero significativo aumento en la incidencia de eventos definitorios de SIDA y eventos no SIDA.⁽²⁾ Los factores asociados a falla inmunológica son: bajo nivel basal de CD4; coinfecciones (VHC) algunos fármacos ARVs y otros fármacos; mayor edad; agotamiento de la capacidad regenerativa del sistema inmune. No existen evidencias que sustenten recomendaciones frente al fallo inmunológico. En esta guía se propone:

- Evaluar co-infecciones. (BIII)
- Cambiar el AZT por otro INTR si se está utilizando. (CIII)
- Evaluar uso de medicación concomitante (IFN, corticoides). (BIII) En este caso es esperable que tras la suspensión se produzca la respuesta inmunológica.

Fallo virológico.

El primer objetivo del TARV es lograr una supresión virológica completa (CV < 50 copias/mL) y sostenida a través del tiempo. Habitualmente, luego del inicio se obtiene un descenso mayor a 1log al mes de tratamiento y una carga viral indetectable a las 24 semanas. Cargas virales pretratamiento excesivamente elevadas pueden prolongar el tiempo a la supresión virológica, considerándose un límite razonable las 36 semanas.

El fallo está determinado por una concentración plasmática inadecuada de los ARVs para suprimir la replicación viral que de mantenerse en el tiempo siempre tendrá como consecuencia el desarrollo de resistencia. El diagnóstico de fallo virológico requiere de una historia exhaustiva que permita evaluar los determinantes del fallo. Por lo tanto, frente a un fallo virológico es necesario pesquisar:

Adherencia y aquellos factores que la puedan estar condicionando

- Interacciones farmacológicas
- Requerimientos dietéticos
- Errores en la prescripción

Un fallo temprano puede ser resultado de la presencia de resistencia previa a uno o mas de los componentes del régimen (resistencia transmitida). En nuestro medio se desconoce la prevalencia de la misma, por lo que no se ha incorporado la realización de test de resistencia previo al inicio del TARV.

Es de suma importancia realizar todas las acciones correspondientes para corregir aquellos factores contribuyentes al fallo, aún cuando se decida un cambio de plan, dado que el éxito del nuevo TARV dependerá en gran medida de la corrección de los determinantes del fracaso.

El siguiente paso en pacientes en fallo virológico es la realización de un test de resistencia. En nuestro país se dispone de test de resistencia genotípico el que está indicado desde el primer fallo. Este ensayo permitirá realizar el cambio de plan dirigido optimizando los resultados del nuevo esquema. Los objetivos del nuevo régimen de TARV serán los mismos enunciados para el primer régimen, destacando que es prioritario obtener la supresión virológica, condición necesaria para lograr el resto de los objetivos planteados.

Para lograr que el cambio a un nuevo régimen sea exitoso, se recomienda:

- Minimizar el tiempo de exposición del paciente a un régimen no supresivo. (All). La persistencia del fallo determina la acumulación de mutaciones de resistencia que condicionarán la respuesta terapéutica.^(3, 4)
- Diseñar un nuevo plan con al menos 2 fármacos plenamente activo, idealmente 3, con inclusión de un IP/r.* (Al)
- Cuando no se dispone de 2 fármacos plenamente activos, considerar la introducción de al menos un fármaco de una nueva familia (inhibidor de co-receptores, inhibidor de la integrasa). (Al)
- Para diseñar un nuevo plan en pacientes que tienen mas de un fallo previo, es necesario el test de resistencia mas la historia de tratamiento (incluyendo la respuesta, motivos de cambio, tiempo en fallo). (All)

*Algunas veces en el nuevo plan se dejan fármacos inactivos o parcialmente activos por razones específicas. Por ejemplo, el mantenimiento de 3TC en un plan en fallo se debe a que la persistencia de su mutación específica (M184V) disminuye la capacidad replicativa del virus y aumenta la susceptibilidad a TDF. El mantenimiento de AZT en un régimen que ha fallado con TAMs (mutaciones a los análogos timidínicos), previene el surgimiento de la mutación K65R del TDF.

1.3. Introducción de nuevos fármacos antirretrovirales.

Los nuevos fármacos antirretrovirales corresponden a ARVs de familias ya conocidas (INNTR: etravirine; IP: darunavir) o a familias nuevas (inhibidores de los co-receptores CCR5: maraviroc; inhibidores de la integrasa: raltegravir). Estos fármacos están disponibles en nuestro país además de enfuvirtide, único ARV de la familia de los inhibidores de la fusión.

Darunavir/ritonavir (DRV/r), maraviroc (MVC) y raltegravir (RAL), han sido evaluados tanto en regímenes de rescate como en pacientes naïve. En pacientes naïve, DRV/r fue mas efectivo que LPV/r (combinados con TDF/FTC); MVC tuvo similar eficacia a EFV (combinados con AZT/3TC); y, RAL también demostró similar eficacia comparado con EFV (combinado con TDF/FTC).⁽⁵⁻⁸⁾ Estos mismos fármacos inicialmente fueron aprobados en pacientes multi-experimentados logrando muy buenas respuestas especialmente cuando el plan contenía al menos un ARV plenamente activo e idealmente dos.⁽⁹⁻¹²⁾

MVC es un fármaco de una nueva familia, inhibidor de co-receptores CCR5, por lo que previo a su uso debe determinarse el tropismo viral, ya que no será efectivo sobre variantes virales con tropismo CXCR4 ni DM/X4 (“dual mix”). La determinación del tropismo se realiza por métodos fenotípicos, no disponibles en nuestro país o por métodos genotípicos. Estos últimos son mas sencillos y realizables disponiendo de un laboratorio donde se realizan estudios genotípicos de resistencia. En nuestro país aún no se ha realizado la capacitación técnica para abordar la técnica.

El RAL tiene una baja barrera genética, por lo que su uso en un régimen de rescate debe asociarse a otros fármacos activos, y, en lo posible a un IP/r.

Etravirine (ETV), es un INNTR de segunda generación cuya sensibilidad se afecta de forma variable según el tipo y número de mutaciones preexistentes. Es mas probable que la susceptibilidad a ETV no se vea afectada luego de un fallo a EFV ya que habitualmente se desarrolla la mutación K103N, la cual no impacta sobre ETV. Al fallo de NVP casi siempre se desarrolla la mutación Y181C, mutación que por sí misma reduce la susceptibilidad a ETV. Este fármaco ha demostrado elevada eficacia en pacientes multiexperimentados. El uso de ETV luego del fallo a INNTR de primera generación siempre debe ser asociado a un IP/r. Los IP/r que pueden asociarse son DRV/r, LPV/r y SQV/r; mientras que no se recomienda la asociación con otros IP por las interacciones farmacocinéticas que determina.

Es de destacar que las mejores respuestas observadas en los ECA de terapias de rescate se han obtenido en los estudios de ETV (DUET) y RAL (BENCHMRK), los cuales incluían en su régimen optimizado a DRV/r.^(13, 14)

Enfuvirtide (ENF) es un inhibidor de la fusión de VIH a su receptor. Aumenta la respuesta virológica en regímenes de rescate, cuando se cuenta con otro fármaco activo.^(15, 16) Dado la disponibilidad de nuevos fármacos, la necesidad de 2 inyecciones subcutáneas al día y las reacciones adversas asociadas a ENF (nódulos dolorosos en sitios de inyección), su uso se reserva para situaciones donde no sea posible diseñar otro régimen.

IV.2. SIMPLIFICACIÓN.

La simplificación de TARV se puede definir como el cambio de un régimen de tratamiento que es eficaz, manteniendo la viremia suprimida, a otro régimen por diversas razones:

- Disminuir el número de comprimidos
- Mejorar la tolerancia
- Evitar requerimientos dietéticos

Por lo tanto, el objetivo principal de la simplificación es mejorar la calidad de vida y mantener una adherencia óptima con un plan que garantice el mantenimiento de la respuesta al tratamiento.

Es necesario evaluar si la simplificación se realizará en un paciente con o sin resistencia previa.

Pacientes sin resistencia previa. Generalmente se trata de pacientes en su primer plan de TARV y la simplificación puede realizarse dentro de la misma familia o a un fármaco de otra familia. El objetivo suele ser disminuir la frecuencia de dosis, lo que se asocia a mejor adherencia al TARV, especialmente con dosificaciones de una vez al día.^(17, 18) Ejemplo de esta estrategia es pasar de regímenes de IP/r dos veces al día a una vez al día, de regímenes de IP/r a regímenes sin potenciar o de regímenes en base a IP/r a basados en INNTR.^(19, 20)

Pacientes con resistencia previa. El riesgo de realizar simplificación en pacientes con fallo previo es recaer en el fallo terapéutico. Por lo tanto, esta opción se recomienda solo cuando se conocen el o los test de resistencia previos y se puede diseñar un nuevo plan mas sencillo pero con 2 o 3 ARVs activos.

Una de las razones mas frecuentes para la simplificación es mejor la tolerancia, por lo que estas estrategias se tratarán a continuación.

IV.3. TOXICIDADES.

En la tabla 7, se muestran las toxicidades mas frecuentes de los ARVs, presentación clínica, monitoreo y recomendaciones para su manejo. En la tabla 8, toxicidades compartidas de otros fármacos con los ARVs y en la 9, asociaciones que están contraindicados.

Tabla 7. Toxidades mas frecuentes a ARVs, presentación clínica y manejo

Familia de ARV	ARV	Toxicidad	Clinica/monitoreo	Tratamiento	
INTR	Zidovudina (AZT)	Mielosupresión	Anemia (4-5%) Neutropenia (6-8%)	Hemograma al mes, 2 y 3 meses en el 1er año, luego c/6 meses o frente a síntomas-signos	Cambio a ABC ó TDF Suspensión de otros mielosupresores
		Intolerancia gastrointestinal	Náuseas, vómitos	Clínico Suele desaparecer en las primeras semanas	Tratamiento sintomático: antieméticos Tomar con comidas
		Cefalea	Cefalea en las primeras semanas	Clínico Suele ser autolimitado	Tratamiento sintomático
		Lipoatrofia	Pérdida de grasa subcutánea malar, miembros, glúteos	Clínica Antropometría	Cambio temprano a ABC o TDF Ejercicio
		Miopatía	Debilidad y dolor muscular	Clínico	Cambio a ABC o TDF
		Hiperlactacidemia	Náuseas, astenia, hepatomegalia, elevación de enzimas hepáticas, pérdida de peso	En caso de síntomas medir: lactato sérico, bicarbonato y pH	Lactato sérico >2mmol/l + síntomas: suspensión AZT, reiniciar otro INTR (ABC o TDF)
		Dislipemia		Perfil lipídico c/6 meses en el año 1, luego c/12 meses Perfil lipídico c/6 meses si tiene dislipemia previa	Cambios en el estilo de vida: cesación de tabaquismo, dieta, ejercicio Hipolipemiantes Si no se obtienen los objetivos terapéuticos en 6 meses: cambio a TDF
		Reacción de hipersensibilidad	En primeras 6 semanas de inicio (8%): erupción cutánea, hipotermia, síntomas digestivos, hipotensión	Clínico De disponer: HLAB*5701, previo al uso de ABC (en positivos contraíndica su uso)	Alertar al paciente de los síntomas Suspensión de ABC y NO reintroducir Cambio a AZT o TDF
		Lipoatrofia	Pérdida de grasa subcutánea malar, miembros, glúteos	Clínica Antropometría	Cambio temprano a ABC o TDF Ejercicio
		Dislipemia		Perfil lipídico c/6 meses	Cambios en el estilo de vida: cesación de tabaquismo, dieta, ejercicio Hipolipemiantes Si no se obtienen los objetivos terapéuticos en 6 meses: cambio a AZT
Didanosina (ddI)	Didanosina (ddI)	Hiperlactacidemia	Ver AZT	Ver AZT	Lactato sérico >2mmol/l + síntomas: suspensión D4T, reiniciar otro INTR (ABC o TDF)
		Neuropatía periférica	Parestesis, disestesias	Clínico	Cambiar D4T a ABC o TDF Tratamiento sintomático: gabapentina, antidepresivos tricíclicos
		Pancreatitis	Síntomas gastrointestinales	Clínico Con síntomas: amilasa, lipasa	Suspender ddI y tratamiento médico Reiniciar otro INTR (ABC o TDF)
		Neuropatía periférica	Ver D4T	Ver D4T	Cambiar ddI a ABC o TDF Tratamiento sintomático: gabapentina, antidepresivos tricíclicos
		Hiperlactacidemia	Ver AZT	Ver AZT	Lactato sérico >2mmol/l + síntomas: suspensión ddl, reiniciar otro INTR (ABC o TDF)
		Intolerancia gastrointestinal	Náuseas, vómitos	Clínico Suele desaparecer en las primeras semanas	Tratamiento sintomático: antieméticos Tomar con comidas
		Idem 3TC	Idem 3TC	Idem 3TC	Idem 3TC
		Nefrototoxicidad	Síndrome de Fanconi Insuficiencia renal Generalmente asintomático	Ionograma en sangre y orina (incluyendo fósforo) y proteinuria c/6 meses Clearance de creatinina c/6 meses en los primeros 2 años, luego c/12 meses	Suspensión de TDF y cambio a INTR alternativo (AZT o ABC), si: - Fosfatemia <0.3mmol/L Declinación progresiva de clearance Síndrome de Fanconi
		Osteopenia	Asintomático	Idem población no VIH	Sustitución de vitamina D y calcio, bifosfonatos: idem población no VIH

Familia de ARV	ARV	Toxicidad	Clinica/monitoreo	Clinico	Tratamiento
INNTR	Efavirenz	Erupción cutánea	Erupción maculo-papular leve-moderada	Clínico	Antihistamínicos En casos graves (fiebre o compromiso mucoso) suspender TARV y no reintroducir EFV
		Stevens Johnson	En las primeras semanas: erupción cutánea-mucosa, vesículas, fiebre, artralgias	Clínico	Suspender TARV y no reiniciar EFV Tratamiento de sostén y corticoides, si es necesario
		Efectos en SNC	En las primeras semanas, generalmente reversible Insomnio, somnolencia, desconcentración. Grave: alucinaciones, exacerbación de enfermedades psiquiátricas, pensamientos suicidas	Clínico	Suele revertir en 4 a 6 semanas Tomar la medicación al acostarse Suspender frente a cuadros graves o persistencia luego de 8 semanas del inicio
	Nevirapina	Hepatotoxicidad	Asintomático o síntomas leves Elevación leve de enzimas hepáticas	Funcional y enzimograma hepático a las 8 semanas del inicio y luego c/6 meses o frente a sospecha	Sí la elevación de transaminasas es >5-10 veces sobre el límite superior, suspender Reiniciar TARV sin EFV cuando se normaliza el enzimograma
		Erupción cutánea	Primeras semanas del inicio Eripción maculo-papular leve-moderada; 1.5% severa	Clínico	Iniciar dosis escalonada Leve-moderada: antihistamínicos Severa (fiebre y compromiso mucoso): suspender y no reintroducir NVP
		Stevens-Johnson	Idem EFV	Clínico	Suspender TARV y no reiniciar EFV Tratamiento de sostén y corticoides, si es necesario
	Etravirina	Hepatotoxicidad	Asintomático o síntomas leves, a veces hepatitis severa Elevación leve de enzimas hepáticas	Funcional y enzimograma hepático a las 4 semanas, luego c/3 meses en el primer año, luego c/6 meses	Sí la elevación de transaminasas es >5-10 veces sobre el límite superior, suspender Reiniciar TARV sin NVP cuando se normaliza el enzimograma
		Erupción cutánea	Idem NVP y EFV	Funcional y enzimograma hepático a las 4 semanas, luego c/3 meses en el primer año, luego c/6 meses	Idem NVP y EFV
		Reacción de Hipersensibilidad	Erupción cutánea, síntomas constitucionales, hepatitis	Clínico Funcional y enzimograma hepático a las 4 semanas, luego c/3 meses en el primer año, luego c/6 meses	Suspender TARV y no reiniciar ETR Tratamiento de sostén
		Stevens Johnson	Idem NVP y EFV	Idem NVP y EFV	Idem NVP y EFV
		Intolerancia gastrointestinal	Náuseas	Clínico	Generalmente autolimitado Tomar con comidas Antieméticos

Familia de ARV	ARV	Toxicidad	Clinica/monitoreo	Tratamiento	
IP	Atazanavir	Intolerancia gastrointestinal	Náuseas y diarrea	Clínico Sintomático	
		Hiperbilirrubinemia indirecta	Ictericia	Clínico Cambiar si el paciente lo solicita por criterio estético	
	Darunavir	Nefrolitiasis	Raramente sintomático	Clínico Frente a síntomas ecografía	Adecuada hidratación Puede requerir cambio Idem ATV
		Erupción gastrointestinal	Idem ATV	Idem ATV	Sintomático
		Erupción cutánea	Generalmente leve	Clínico	Sintomático
		Cefalea	Cefalea	Clínico	Sintomático
	Fosamprenavir	Hepatitis	Generalmente asintomático	Clínico	Si la elevación de transaminasas es > 5-10 veces sobre el límite superior, suspender
		Intolerancia gastrointestinal	Idem ATV	Idem ATV	Idem ATV
		Erupción cutánea	Rash leve-moderado Asociado a sulfas	Clínico	Si recibe sulfas, cambiar FPV a IP alternativo
		Dislipemia	Asintomático	Perfil lipídico c/6 meses	Ejercicio, dieta Hipolipemiantes Si persiste, cambio a INNTR Si no es posible cambio a INNTR, cambio a ATV, SQV o DRV
Lopinavir	Intolerancia gastrointestinal	Idem ATV	Idem ATV	Idem ATV	
	Dislipemia	Idem FPV	Idem FPV	Idem FPV	
	Riesgo cardiovascular	La exposición acumulativa aumenta el riesgo CV	Clínico Perfil lipídico c/6 meses	Ejercicio, dieta Hipolipemiantes Cambio a INNTR Si no es posible cambio a INNTR, cambio a ATV, SQV o DRV	
	Resistencia a insulina	Riesgo de diabetes que aumenta en pacientes con antecedentes familiares	Glicemia c/6 meses o antes frente a síntomas	Ejercicio, dieta Si es posible cambio a INNTR Si requiere, tratamiento farmacológico o insulino terapia	
Saquinavir	Intolerancia gastrointestinal	Idem ATV	Idem ATV	Idem ATV	
	Prolongación de QT	Trastornos de conducción	Clínico ECG pre-tratamiento y anual	Evitar SQV en pacientes con: prolongación de QT, QT>450mseg, bloqueo A-V, uso concomitante con fármacos que prolongan el QT	
	Hepatotoxicidad	Puede ser asintomática, sintomática, con rash asociado	Clínico Funcional y enzimograma hepático a las 4 semanas, luego c/3 meses en el primer año, luego c/6 meses	Suspender y cambia a ARV alternativo	
Inhibidor de co-receptor CCR5	Maraviroc	Erupción cutánea	Erupción pruriginosa infrecuente	Sintomático Suspender si asocia hepatitis	
		Intolerancia gastrointestinal	Náuseas, vómitos, diarrea (infrecuente)	Sintomático	
Inhibidor de integrasa	Raltegravir	Miopatía	Asintomático o mialgias (mas frecuente en uso concomitante con estatínas)	Suspender en sintomático, aumento de CPK	
		Reacción local	Lesiones nodulares eritematosas y dolorosas en sitios de punción	Tratamiento sintomático, masaje y analgésico Puede requerir suspensión, si hay ARV alternativo	
Inhibidor de fusión	Enfuvirtide	Reacción de hipersensibilidad	Infrecuente Erupción, fiebre, náuseas, vómitos	Suspensión del fármaco y no reinstalarlo	

Tabla 8. Medicamentos que suman toxicidades a los ARVs.

Supresión de médula Osea	Neuropatía Periférica	Pancreatitis	Nefrotoxicidad	Hepatotoxicidad	Rash	Diarrea	Efectos Oculares
Anfotericina B Cidofovir Cotrimoxazol Quimioterapia citotóxica Dapsona Flucytosina Ganciclovir Hydroxurea Interferon- α Linezolid Peginterferon- α Primaquina Pirimetamina Ribavirina Rifabutina Sulfadiazina Trimetrexate Valganciclovir	Isoniazida Linezolid	Cotrimoxazol Pentamidina	Aciclovir (IV, altas dosis) Adefovir Aminoglicosidos Anfotericina B Cidofovir Foscarnet Pentamidina	Azitromicina Claritromicina Fluconazol Isoniazida Itraconazol Ketoconazol Rifabutina Rifampicina Voriconazol	Atovaquone Cotrimoxazol Dapsona Sulfadiazina Voriconazol	Atovaquone Clindamicina	Cidofovir Etambutol Linezolid Rifabutina Voriconazol
ARV: Zidovudina	ARVs: Didanosina Estavudina	ARVs: Didanosina Lamivudina (niños) Ritonavir Estavudina	ARV: Tenofovir Indinavir	ARVs: Nevirapina Efavirenz INTRs (esteatosis hepática) IPs (especialmente Tipranavir) Maraviroc	ARVs: Abacavir Nevirapina Efavirenz Etravirina Fosamprenavir Atazanavir Darunavir Tipranavir Maraviroc	ARVs: Lopinavir/ ritonavir Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir Tipranavir Darunavir	ARVs: Didanosina

Tabla 9. Medicamentos que NO deben usarse con ARVs.

Fármaco	NVP	EFV	ETR	ATV/r	LPV/r	FPV/r	SQV/r	DRV/r
Antiarrítmicos	---	---	---	---	Flecainida Propafenona	Flecainida Propafenona	Amiodarona Flecainida Lidocaína Propafenona Quinidina	---
Antihistamínicos	---	---	---	Terfenadina Astemizol	Terfenadina Astemizol	Terfenadina Astemizol	Terfenadina Astemizol	Terfenadina Astemizol
Antimicrobianos	---	---	Rifampicina	Rifampicina	Rifampicina	Rifampicina	Rifampicina	Rifampicina
Antirretrovirales	Otros INNTRs ATV/r	Otros INNTRs	Otros INNTRs IP no boosted	Etravirina Nevparina	---	ETR	---	---
Derivados de la ergotamina	---	Todos los derivados de la ergotamina Dihidroergotamina Ergonovina	---	Todos los derivados de la ergotamina Dihidroergotamina Ergonovina	Todos los derivados de la ergotamina Dihidroergotamina Ergonovina	Todos los derivados de la ergotamina Dihidroergotamina Ergonovina	Todos los derivados de la ergotamina Dihidroergotamina Ergonovina	Todos los derivados de la ergotamina Dihidroergotamina Ergonovina
Gastrointestinales	---	Cisaprida	---	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida
Hipolipemiantes	---	---	---	Simvastatina Lovastatina	Simvastatina Lovastatina	Simvastatina Lovastatina	Simvastatina Lovastatina	Simvastatina Lovastatina
Neurolepticos	---	Pimozida	---	Pimozida	Pimozida	Pimozida	Pimozida	Pimozida
Productos naturales	Hierba de San Juan	Hierba de San Juan	Hierba de San Juan	Hierba de San Juan	Hierba de San Juan	Hierba de San Juan	Hierba de San Juan	Hierba de San Juan
Psicotrópicos	---	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam
Otros	Ketoconazol	---	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Clopidogrel	Fluticasona Irinotecan Sildenafil para HTP Omeprazol a dosis >20mg y todos los otros derivados de la bomba de protones sin refuerzo con ritonavir	Fluticasona Salmeterol Sildenafil para HTP	Salmeterol Sildenafil para HTP	Fluticasona Sildenafil para HTP	Salmeterol Irinotecan Sildenafil para HTP

Bibliografía

1. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 441-46
2. Moore DM, Hogg RS, Chan K, et al. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS* 2006; 20: 371-77
3. Cantor R, Shafer RW, Follansbee S, et al. Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients mailing antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1503-11
4. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Ruiz L, et al. Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS* 2007; 21: 721-32
5. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009; 23: 1679-88
6. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with R5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 803-13
7. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374 (9692): 796-806
8. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 350-6
9. Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369 (9568): 1169-78
10. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1429-41
11. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 339-54
12. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant of the BENCHMRK 1 and 2 phase III trials. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 605-12
13. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. DUET-1, DUET-2 study groups. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: Pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009; 23: 2289-2300
14. Trottier B, Di Perri G, Madruga JV, et al. Impact of the background regimen on virologic response to etravirine: pooled 48-week analysis of DUET-1 and -2. *HIV Clin Trials* 2010; 11: 175-85
15. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 2186-95
16. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, and HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348: 2175-85
17. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-1310
18. Parienti JJ, Bangberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 484-8
19. Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 1505-14
20. Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS* 2010; 24: 2019-27
21. Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010; 375 (9712): 396-407

Anexo 1. Dosis recomendadas de ARVs para adultos

Nombre genérico	Dosis
Inhibidores nucleósidos-nucleótidos de la transcriptasa reversa	
Zidovudina (AZT)	250–300 mg dos veces al día
Lamivudina (3TC)	150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día
Emtricitabina (FTC)	200 mg una vez al día
Didanosina (ddl)	400 mg una vez al día (> 60 kg) 250 mg una vez al día (< 60 kg)
Abacavir (ABC)	300 mg dos veces por día o 600 mg una vez al día
Tenofovir	300 mg una vez al día I
Combinaciones de ITRNs de dosis fija	
ABC + 3TC	600 + 300 una vez al día
ZDV + 3TC	300 + 150 dos veces al día
TDF + FTC	300 + 200 una vez al día
ABC + 3TC + ZDV	300 + 150 + 300 dos veces al día
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa	
Efavirenz (EFV)	600 mg una vez al día
Etravirina (ETV)	200 mg dos veces al día
Nevirapina (NVP)	200 mg una vez al día por 14 días, seguido de 200 mg dos veces al día ²
Inhibidores de la Proteasa	

Nombre genérico	Dosis
Inhibidores nucleósidos-nucleótidos de la transcriptasa reversa	
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Tabletas combinación dosis fija (LPV 200mg/RTV 50mg) 2 tabletas (400mg/100mg) dos veces al día o 800mg/200mg una vez al día (en naive)
	Consideraciones en individuos con tratamiento antituberculoso En presencia de RFB, no requiere ajuste de dosis. En presencia de Rifampicina, usar ritonavir “super reforzado” (LPV 400 mg + RTV 400mg dos veces al día) o LPV 800 mg + RTV 200mg dos veces al día con monitoreo clínico estricto de la función hepática.
Atazanavir + ritonavir (ATV/r)	300 mg + 100 mg una vez al día ATV sin rtv: 400 mg una vez al día (solo en naive)
Fosamprenavir + ritonavir (FPV/r)	1400 mg + 100-200 mg una vez al día (solo en naive) 700 mg + 100 mg dos veces al día FPV sin rtv: 1400 mg dos veces al día (solo en naive)
Saquinavir + ritonavir (SQV/r)	1.000 mg + 100 mg dos veces al día
	Consideraciones en individuos con terapia antituberculosa En presencia de RFB, no requiere ajuste de dosis En presencia de Rifampicina, usar ritonavir “súper reforzado” (SQV 400mg + RTV 400mg dos veces al día) con monitoreo clínico estricto de la función hepática.
Darunavir + ritonavir (DRV/r)	800 mg + 100 mg una vez al día (en naive o experimentados sin mutaciones a DRV) 600 mg + 100 mg dos veces al día
Inhibidores de la Integrasa	
Raltegravir (RAL)	400mg dos veces al día
	Consideraciones en individuos con terapia antituberculosa En presencia de rifampicina, 800 mg dos veces al día
Inhibidote de co-receptores CCR5	
Maraviroc	150 mg dos veces al día (con IP/r) 300 mg dos veces al día (con NVP, RAL. T20) 600 mg dos veces al día (con EFV, ETR)

1. TDF requiere ajuste de la dosis en individuos con aclaramiento de creatinina alterado (según fórmula de Cockcroft-Gault)

Aclaramiento de creatinina \geq 50 ml/min 300 mg una vez al día

Aclaramiento de creatinina 30–49 ml/min 300 mg cada 48 horas

Aclaramiento de creatinina \geq 10–29ml/min (o diálisis) 300 mg una vez cada 72-96 horas

Fórmula de Cockcroft-Gault: $Cl_{Cr} = (140 - \text{edad}) \times (\text{peso en Kg}) \times (0.85 \text{ si es mujer}) / (72 \times Cr)$

2. En presencia de rifampicina o cuando los pacientes cambian de efavirenz a nevirapina no se requiere un aumento escalonado de la dosis.