



Guía para el manejo de VIH/sida

Basada en la evidencia
COLOMBIA

**GUÍA PARA EL MANEJO DE VIH/SIDA
BASADA EN LA EVIDENCIA
COLOMBIA**

DISEÑO DEL PROYECTO Y DEL ESTUDIO

Programa de Apoyo a la Reforma de Salud
Ajuste a los Planes de Beneficio y la
Unidad de Pago por Capitación. MPS

DESARROLLO DEL PROYECTO

Carlos A. DíazGranados. Líder elaboración
Carlos Álvarez. Acin
Guillermo Prada. Acin. Fedesalud
Félix León Martínez. Fedesalud
Carlos Arturo Sarmiento. Fedesalud

COLABORADORES INSTITUCIONALES

Ricardo Luque. MPS
Carlos Hernández. MPS
Luis Ángel Moreno. MPS
Adriana Pulido. PARS
Leonardo Cubillos. PARS
Guillermo Córdoba. MPS
Sandra Tovar. MPS
Asociación Colombiana de Infectología. Acin
Bertha Gómez. OPS

| | Página |
|---|--------|
| Guía para el manejo del VIH/sida Basada en la evidencia. Colombia | 153 |
| Presentación | 155 |
| Introducción | 159 |
| Desarrollo de las guías | 161 |
| A. Metodología, descripción del proceso, participación de expertos y usuarios | 161 |
| 1. Revisión de guías existentes | 161 |
| 2. Formulación de preguntas clave y definición de temas para abordaje mediante GPC | 164 |
| 3. Revisión sistemática de la evidencia científica | 165 |
| B. Alcance y objetivos | 170 |
| C. Justificación de la guía | 170 |
| D. Población objeto de la guía | 171 |
| E. Metodología de extracción de información | 171 |
| Guía de práctica clínica VIH/sida | 183 |
| Aspectos clínicos | 185 |
| A. Prevención | 185 |
| 1. Transmisión madre - hijo | 185 |
| 2. Transmisión sexual | 185 |
| 3. Transmisión parenteral | 189 |
| B. Diagnóstico – Detección | 192 |
| 1. Generalidades de asesoría, detección y remisión | 192 |
| 2. Pruebas para detección: características, interpretación, frecuencia y calidad | 195 |
| 3. Detección en el adolescente y el adulto (no gestante) asintomático | 205 |
| 4. Detección en el adolescente y el adulto (no gestante) sintomático | 207 |
| 5. Detección en la gestante | 209 |
| 6. Detección en el hijo de mujer infectada | 211 |
| C. Atención | 220 |
| 1. Médico encargado | 220 |
| 2. Componentes del programa de atención | 221 |
| D. Valoración inicial | 225 |
| 1. Marco general | 225 |
| 2. Presentación de la evidencia | 225 |

| | Página |
|---|--------|
| 3. Recomendaciones | 229 |
| E. Terapia antirretroviral | 236 |
| 1. Momento de iniciación de la terapia..... | 236 |
| 2. Selección inicial de antirretrovirales | 243 |
| 3. Modificación de la terapia antirretroviral | 255 |
| 4. Fracaso terapéutico | 266 |
| 5. Uso de pruebas de genotipificación..... | 275 |
| 6. Optimización del cumplimiento y factores del paciente | 278 |
| F. Seguimiento del paciente infectado | 304 |
| 1. Seguimiento clínico | 304 |
| 2. Seguimiento de laboratorio | 308 |
| G. VIH y embarazo | 326 |
| 1. Marco general..... | 327 |
| 2. Presentación de la información | 332 |
| 3. Recomendaciones | 335 |
| 4. Evaluación inicial y seguimiento de la gestante infectada | 339 |
| 5. Seguimiento del hijo de mujer infectada..... | 336 |
| H. Profilaxis de infecciones oportunistas | 340 |
| 1. Neumonía por <i>pneumocystis jiroveci</i> | 340 |
| 2. Encefalitis por <i>toxoplasma gondii</i> | 341 |
| 3. Tuberculosis | 343 |
| 4. Infecciones respiratorias bacterianas | 345 |
| 5. Candidosis | 346 |
| 6. Criptococosis | 346 |
| 7. Citomegalovirus | 347 |
| 8. Complejo <i>micobacterium avium</i> (CMA)..... | 347 |
| I. Exposición de riesgo | 356 |
| 1. Exposición ocupacional | 356 |
| 2. Exposición no ocupacional | 360 |
| Glosario | 365 |
| Abreviaturas | 373 |
| Anexos | 379 |

Presentación

Con el fin de enfrentar la problemática del manejo de las patologías de alto costo, como el VIH/sida y la Enfermedad Renal Crónica (ERC), el Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud (Cnsss) mediante el acuerdo 245 de 2003, determinó la necesidad de desarrollar guías de atención en salud, que aplicadas en el marco de un modelo de atención, permitan alcanzar el mayor impacto positivo en la salud de los pacientes y lograr mayor eficiencia en el manejo de los recursos, al definir los contenidos más costosos efectivos para la atención de dichas patologías. Todo lo anterior teniendo en cuenta las particularidades del Sistema General de Seguridad Social en Salud (Sgsss) y de la población colombiana.

El Programa de Apoyo a la Reforma de Salud (Pars) en su línea de proyectos: “Ajuste a los planes de beneficios y la UPC” entre sus objetivos tiene: “Evaluar los contenidos actuales de los planes de beneficios básicos en cuanto a pertinencia, perfil epidemiológico, costo/efectividad y equidad” y “Diseñar procesos sistemáticos de evaluación y actualización periódica de los contenidos de los planes de beneficios”. Para el cumplimiento de estos objetivos, el Pars consideró prioritario el desarrollo de guías y modelos de atención para VIH/sida y ERC teniendo en cuenta que son las dos patologías de alto costo más importantes en el Sgsss, por generar un fuerte impacto económico sobre las finanzas del Sgsss, y por causar un dramático efecto sobre la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Los modelos de atención en ERC y de gestión programática en VIH/sida, son mapas de navegación de las intervenciones en salud pública, gestión y atención clínica frente a problemas de salud relevantes para una población, los cuales pretenden alcanzar el equilibrio

entre el costo de los procedimientos, la protección de los pacientes y la viabilidad financiera, jurídica y cultural. Los modelos de atención determinan los esquemas de relación entre las instituciones de salud, sus recursos humanos y los pacientes; permiten la adecuación tecnológica apropiada para el país de las actividades de prevención y la atención de la enfermedad contenidas en las guías de práctica clínica y permiten la organización planificada del tránsito de las personas por los niveles de complejidad del sistema de salud.

Las guías de práctica clínica son un conjunto de recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones apropiadas sobre el cuidado de la salud, en circunstancias clínicas específicas (Field M.J., Lohr K.N., Washington, 1990). Las guías se diseñan para ayudar a asimilar, evaluar y aplicar la mejor evidencia y opinión en la práctica, para la toma de decisiones no sólo por parte del profesional sino por el paciente. Las guías tienen el potencial de mejorar la calidad de la atención y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico; contribuyen en la disminución de la variabilidad de la práctica clínica, fomentan la toma de decisiones clínicas bien informadas con base en la evidencia científica y permiten mejorar los resultados en salud de los pacientes.

Con las guías y los modelos de atención es posible, además, determinar una línea de base para evaluación de los planes de beneficios y su pertinencia; generar indicadores de desempeño; establecer necesidades de recursos (físicos, humanos, monetarios, de tecnología) y estandarizar y mejorar la gestión clínica permitiendo contención de costos.

Asimismo se espera que estas guías contribuyan al logro de los objetivos establecidos por el comité para el Seguimiento Administrativo y Técnico del Programa de Apoyo a la Reforma del Ministerio, los cuales son:

- Evaluar los contenidos actuales de los planes de beneficios básicos en cuanto a pertinencia, perfil epidemiológico, costo/efectividad y equidad.

- Diseñar procesos sistemáticos de evaluación y actualización periódica de los contenidos de los planes de beneficios.
- Evaluar el costo de las intervenciones incluidas en los planes de beneficios.
- Diseñar una base de datos y una metodología para la actualización de los costos de las intervenciones que pueda ser utilizada en forma permanente por el MPS.
- Determinar el equilibrio financiero en términos de la disponibilidad y flujo de recursos del Sgsss.
- Estimar el valor de la UPC/UPC-S dados los patrones actuales de uso de servicios de la población asegurada.
- Diseñar e implementar un proceso para la evaluación y ajuste periódico de la UPC.

Introducción

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida) han sido consideradas en el Sistema General de Seguridad Social en Salud como una patología de alto costo, por generar un fuerte impacto económico sobre las finanzas del Sistema General de Seguridad Social en Salud y por causar un dramático efecto sobre la calidad de vida del paciente y su familia, incluidas las repercusiones laborales.

Se estima que el manejo del VIH / sida ha comprometido en los últimos años el 0,5% del gasto en salud del país y cerca del 1% del gasto en seguridad social en salud (Rossi, Sáenz y Vargas, 2002).

Frente a esta situación, y no sólo sobre la base de las implicaciones económicas, sino frente a la calidad de vida y de la atención en los servicios de salud, en diferentes ámbitos se ha venido planteando la necesidad de implementar programas de prevención primaria y secundaria, fortalecer el diagnóstico temprano, definir y aplicar protocolos de tratamiento, frenar la transición del VIH al sida y disminuir los costos de hospitalización y complicaciones, la incapacidad y la mortalidad.

Es muy importante resaltar que con un tratamiento adecuado, la gran mayoría de los pacientes VIH positivos, diagnosticados oportunamente pueden desarrollar su vida sin limitaciones. Por ello, debe estandarizarse la práctica clínica bajo los parámetros más estrictos de calidad en el manejo de los pacientes, mediante pautas validadas y considerando las recomendaciones basadas en la evidencia científica.

Con base en lo anterior, se ha llevado a cabo el proceso para el desarrollo de las Guías de Práctica Clínica (GPC) cuyo objetivo

último no es la elaboración en sí, sino lograr su aplicación generalizada en el sistema. Por lo tanto, dentro del mismo proceso de elaboración de la GPC se han previsto los métodos de difusión que faciliten dicha aplicación. Algunos estudios (The Appraisal of Guidelines, 2000), han mostrado cómo a pesar de que la mayoría de profesionales consideran útiles las GPC, no siempre hacen uso de ellas. Así lo señalan por ejemplo Garfield y otros (Garfield F.B. and Garfield J.M., 2000), o Larizgoitia y otros (Larizgoitia I., Rodríguez J.R., Grana-dos A. y Comité Asesor Científico, 1998).

En este sentido, es necesario considerar los siguientes aspectos, señalados por Grimshaw y otros (Grimshaw J., Freemantle N., Wallace S., Russell I., Hurwitz, Watt I., et al., 1995):

- El hecho de que las GPC hayan sido elaboradas por los profesionales que las utilizarán favorece su aplicación. Sin embargo, hay pocos estudios que lo apoyen. De hecho, parece que las GPC elaboradas por líderes de opinión son más creíbles.
- La difusión pasiva (revistas, distribuciones por correo) conlleva el conocimiento de las GPC, pero no su aplicación.
- La difusión activa (las visitas personales o la formación con participación de los profesionales) es más probable que facilite su aplicación.

Por esto, hoy se invita a todos los profesionales de la salud, las Instituciones Prestadoras de Servicios, los funcionarios de las entidades responsables del aseguramiento y de las entidades territoriales, así como a las universidades, asociaciones de pacientes y demás organizaciones relacionadas con la atención del VIH/ sida a apoyar e incentivar la aplicación de estas Guías de Práctica Clínica que proporcionarán los beneficios esperados no sólo a los pacientes, principales favorecidos, sino a todos y cada uno de los actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Desarrollo de las guías

a. Metodología, descripción del proceso, participación de expertos y usuarios

La elaboración de la guía se llevó a cabo en el marco de la metodología Sign (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), (www.sign.ac.uk) concebida por expertos en elaboración de guías de práctica clínica, metodología ampliamente reconocida en el ámbito internacional, que permitió una adecuada secuencia en el desarrollo y un proceso estandarizado apropiado a los objetivos del proyecto.

Para la revisión de las recomendaciones, construidas de forma sistemática para facilitar a los profesionales y a los pacientes la toma de decisiones informadas sobre la atención sanitaria más apropiada, por haber seleccionado las opciones diagnósticas y/o terapéuticas más adecuadas en el abordaje de un problema de salud o una condición clínica específica, se ha llevado a cabo el siguiente proceso de acuerdo con la propuesta presentada y aprobada por el Ministerio de la Protección Social:

1. Revisión de guías existentes

Inicialmente, se conformaron tres equipos para la revisión de las guías correspondientes a cada una de las enfermedades objeto, integrados por un experto clínico y un epidemiólogo/salubrista.

Posteriormente, y con base en la metodología propuesta, se realizó la búsqueda y selección de Guías de Práctica Clínica considerando los siguientes criterios:

- **Criterios de inclusión**

- Guías con enfoque integral sobre la patología, publicadas y difundidas a nivel nacional o internacional, con enfoque general para el manejo en las áreas de prevención, diagnóstico y tratamiento
- Guías desarrolladas por grupos de profesionales, asociaciones de especialidades médicas, sociedades científicas, agencias gubernamentales a nivel nacional, instituciones que ofrezcan planes de atención en salud u otras organizaciones de reconocida trayectoria internacional relacionadas con cada uno de los temas, que son consideradas como referencia a nivel mundial, y en las cuales se han basado especialistas de varios países o regiones para adaptarlas a su entorno nacional o regional de conformidad con un rigor metodológico.

- **Criterios de exclusión**

- Guías no integrales y cuya referencia sea únicamente a una particularidad en el manejo de la patología
- Documentos referidos a modelos de atención, aspectos terapéuticos, de diagnóstico o promoción que no han sido formulados como Guías de Práctica Clínica y, por ende, no cumplen con el rigor metodológico para ser evaluadas con la metodología de evaluación propuesta.

Adicionalmente, se tuvo en cuenta que las guías seleccionadas hubiesen sido desarrolladas o revisadas a partir del año 2000, o cuenten con una versión actualizada después de este año. Se exceptúan las guías nacionales del Proyecto ISS – Ascofame, cuyo año de publicación corresponde a 1997.

El desarrollo o publicación dentro de los últimos cinco años fue un criterio tenido en cuenta para incluir las guías en la mayor parte de las bases de datos, como en el National Guidelines Clearinghouse (NGC).

Para la evaluación de la calidad de las Guías de Práctica Clínica, se utilizó AGREE (www.agreecollaboration.org), un proyecto internacional multicéntrico financiado por la Unión Europea cuyo instrumento de evaluación contempla aspectos relacionados con el nivel de evidencia científica que fundamenta la GPC, su validez, fiabilidad, reproductibilidad, aplicabilidad y flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad, planificación de revisiones y documentación; razón por la cual Fedesalud optó por utilizar este instrumento de evaluación, considerando también que según el Instituto de Medicina de Estados Unidos y diversos grupos de expertos de Europa, Agree es uno de los centros más importantes que disponen de instrumentos para evaluar la calidad de las GPC.

El desarrollo o publicación dentro de los últimos cinco años fue un criterio tenido en cuenta para incluir las guías en la mayor parte de las bases de datos, como en el National Guidelines Clearinghouse.

De toda la información recopilada utilizando diferentes fuentes de información, adicionales a las bases de datos mencionadas, se tuvieron en cuenta las guías referenciadas, parcialmente implementadas en el ámbito nacional y en países con sistemas similares al nuestro; que con mayor firmeza describen procedimientos aplicables al manejo del VIH/sida.

Las guías finalmente seleccionadas para revisión fueron las siguientes:

- Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents convened by the Department of Health and Human Services (USA). Octubre de 2004
- Treatment for adult HIV infection. 2004 recommendations of the International Aids Society - USA panel. JAMA 2004;292(2):251-265

- Guías de atención VIH – sida. Clínica de Chile. Ministerio de Salud de Chile - Conasida. Octubre de 2001
- Sida - Guía de práctica clínica basada en la evidencia - Proyecto ISS - Ascofame 1997
- Guía de atención del VIH/sida, Ministerio de Salud de Colombia, adoptada mediante Resolución 412 de 2000
- Guías clínicas en atención primaria VIH – sida. Luis Fransi Galiana. España. (Propuesta desde la visión de la Atención Primaria en Salud, en la base de datos Guías de Práctica Clínica en español a través del buscador FiSterra.com)
- HIV prevention case management, U.S. Department of Health and Human Services – CDC. National Center for HIV, STD and TB prevention. Atlanta, Georgia, Septiembre 1997
- Guía sobre atención integral de personas que viven con la coinfección de TBC-VIH en América Latina y el Caribe – OPS 2004.

Finalizada la revisión de las guías existentes, se inició el proceso de participación de expertos, pacientes y otros usuarios institucionales, con la reunión para formular las preguntas clave sobre diagnóstico y tratamiento del VIH/sida que deberían ser tenidas en cuenta para la elaboración de la nueva guía.

2. Formulación de preguntas clave y definición de temas para abordaje mediante GPC

- Determinación de todas las condiciones clínicas e identificación de las posibles intervenciones preventivas, diagnósticas y/o terapéuticas utilizadas en su abordaje mediante una Guía de Práctica Clínica (GPC). Especificación de los posibles resultados a tener en cuenta en el diseño de la GPC (clínicos, económicos, preferencias de los enfermos, etc.).

- Primera reunión de consenso: Se llevó a cabo la primera reunión de consenso para la formulación de las preguntas clave (PCE) (Andrew D. Oxman, David L. Sackett, Gordon H. Guyatt, I. 1993), con base en el formato PICO (Barchini GE, Budán PD, Palliotto D. Universidad Nacional de Santiago del Estero) (paciente, intervención, comparación y resultado –output–), cuyo objetivo fue “Generar consenso en torno a los diversos aspectos críticos a considerar en la Guía en el diagnóstico y tratamiento del VIH/sida, a través de las iniciativas aportadas por todos y cada uno de los participantes”.

Cabe mencionar que la selección de preguntas consideró aquellas que estaban relacionadas con los temas objeto de la guía y se separaron aquellas que hacían referencia a aspectos del modelo de atención, que se trabajó en el mismo proyecto.

Como resultado de esta reunión y después de llevar a cabo la consolidación y consulta con todos los participantes, se seleccionaron 20 de 27 preguntas prioritarias, que sirvieron como base para la identificación de las palabras clave que hicieron parte del protocolo de búsqueda bibliográfica. Cabe mencionar que la selección de preguntas consideró aquellas que estaban relacionadas con los temas objeto de la guía y se separaron aquellas que hacían referencia a aspectos del modelo de atención, que se trabajó en el mismo proyecto.

3. Revisión sistemática de la evidencia científica

Con base en el método de Medicina Basada en Evidencia (MBE) (Satya-Murti, 2000) y después de elaborar el protocolo de búsqueda de evidencia a partir de la base de preguntas clínicas estructuradas (PCE), resultado de la formulación durante la reunión de consenso, se llevó a cabo ésta para identificar artículos científicos capaces de responder cada pregunta.

Para esta búsqueda se utilizaron términos múltiples que describen la condición o ítem de interés y se combinaron con el operador

booleano «OR». Se identificaron los artículos indexados que incluyen por lo menos uno de los términos utilizados. Algunos resultados fue necesario reducirlos utilizando posteriormente el operador booleano «AND», para obtener artículos más específicos. Se utilizaron los términos en inglés por ser el idioma oficial de publicación en la mayoría de las bibliotecas.

Paralelamente, se llevó a cabo el diseño preliminar de la estructura / índice de la guía, la cuál fue sometida a consideración y revisión para sugerencias y comentarios por parte de todos los participantes en la reunión de consenso para la formulación de preguntas clave.

Una vez consensuada y aprobada la estructura se inició la elaboración de las recomendaciones para cada ítem a partir de la evidencia recopilada y que fue clasificada de acuerdo con las siguientes tablas, derivadas de las tablas usadas por la Red Escocesa Intercolegiada de Guías – Sign, la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos – IDSA-US-PHS, y la adaptación española de Jovell.

Tabla No. 1
Clasificación de la evidencia científica^a

| | | |
|-------------|--|---|
| I. | <ol style="list-style-type: none"> 1. 2. 3. | Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado, de forma apropiada. Meta análisis de alta calidad. Meta análisis bien conducido (resultados de una colección de estudios con riesgo de sesgos). |
| II. | <ol style="list-style-type: none"> 1. 2. | Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención. |
| III. | Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, poblacionales o informes de comités de expertos, incluidos los consultados en el proceso de desarrollo de esta guía. Series clínicas sin grupo control. Conferencias de consenso. | |
| IV. | Anécdotas o casos clínicos – Opinión. | |

- a. De mayor (I) a menor (III) calidad.
- b. Este tipo de evidencia también incluye resultados muy llamativos en experimentos sin grupo control.

Tabla No. 2
Grados de recomendación basados en la evidencia disponible

| Fuerza de la recomendación | Nivel de evidencia sobre la que se basa | Definición |
|----------------------------|--|---|
| Grado A | Existe evidencia satisfactoria, por lo general de nivel 1 (meta-análisis o ensayos clínicos randomizados y controlados) que sustenta la recomendación. | Hay buena o muy buena evidencia para recomendarla. |
| Grado B | Evidencias de nivel 2 (ensayos clínicos bien diseñados y controlados aunque no randomizados). | Existe evidencia razonable para recomendarla. |
| Grado C | Existe pobre evidencia. Hallazgos inconsistentes. Deben ser sometidas a la aprobación del grupo de consenso. | Después de analizar las evidencias disponibles en relación con posibles sesgos, el grupo de consenso las admite y recomienda la intervención. |
| Grado D | Existe muy pobre evidencia. Evidencia empírica pobre o no sistemática. | Los estudios disponibles no pueden ser utilizados como evidencia, pero el grupo de consenso considera por experiencia que la intervención es favorable y la recomienda. |

Igualmente, se llevó a cabo la discusión sobre los resultados de las evaluaciones de las guías existentes para seleccionar parámetros relevantes, que se tuvieron en cuenta en la elaboración de la GPC.

Se procedió a la redacción de la versión preliminar de la GPC y, una vez revisada por expertos clínicos, miembros de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), y presentada al Ministerio de la Protección Social, fue sometida a consideración de los participantes convocados a la segunda reunión de consenso para validar la factibilidad de la GPC en un ámbito de aplicación concreto, estimando los posibles beneficios de su aplicación y logrando la aprobación definitiva de la GPC.

Participantes panel de expertos. Asociación Colombiana de Infectología

Carlos Alquichire
Ellen Mendivelson
Jaime Saravia
Ernesto Martínez
Otto Sussmann
Roberto Támara
Carlos Saavedra
Henry Mendoza
Álvaro Villanueva
Jorge Cortés
Carlos Pérez

- **Reuniones de consenso. Participantes**

El grupo incluyó expertos en infectología, salud pública, epidemiología, medicina de laboratorio, nutrición, trabajo social, medicina familiar y metodología.

Asimismo, se tuvieron en cuenta representantes de los pacientes, de las administradoras de planes de beneficios (EPS y ARS), de instituciones públicas, incluido el Ministerio de la Protección Social y organizaciones no gubernamentales nacionales e internacionales, que participaron en las reuniones de consenso.

Tabla No. 3
Participantes en las reuniones de consenso

| Actor | Institución | Nombre |
|---|--|-------------------------|
| E.P.S. | Servicio Occidental de Salud S.A. EPS - SOS | Marta Lucía Ospina |
| E.P.S. | Servicio Occidental de Salud S.A. EPS - SOS | José Ivo Montaña |
| E.P.S. | Susakud | José Miguel Abad |
| E.P.S. | Saludcoop EPS | Juan Alberto Benavides |
| E.P.S. | Colmédica | Luz Stella Jiménez |
| E.P.S. | Compensar E.P.S. | María Luisa Latorre |
| E.P.S. | Compensar E.P.S. | María Alexandra Sánchez |
| E.P.S. | Seguro Social | María Mercedes Muñoz |
| E.P.S. | Seguro Social | Eva Cecilia Parra |
| E.P.S. | Salud Total | Omar A. Cuevas |
| E.P.S. | Sánitas | Ana María Castillo |
| A.R.S. | Gestar Salud | Arieth Mercado Arias |
| Secretarías de salud | Secretaría de Salud de C/marca | Orlando Rodríguez |
| | Secretaría de Salud de C/marca | Inés Elvira Ojeda |
| Universidades | Universidad Nacional de Colombia - Salud Pública | Marta Lucía Alzate |
| Asociación Colombiana de Infectología / Infectólogos | Hospital Simón Bolívar - Unidad de Infectología | Carlos Álvarez |
| Asociación Colombiana de Infectología / Infectólogos | Hospital Simón Bolívar - Departamento de Medicina Interna | Ellen de Mendivelson |
| Asociación Colombiana de Infectología / Infectólogos | Hospital Simón Bolívar - Departamento de Medicina Interna / Clínica del Niño | Tailandia Rodríguez |
| Seguro Social / Ministerio de la Protección Social | E.S.E. Luis Carlos Galán - Clínica San Pedro Claver / Ministerio de la Protección Social | Carlos Hernández |
| Ministerio de la Protección Social | Dirección de Salud Pública | Ricardo Luque |
| Ministerio de la Protección Social | Dirección de Salud Pública | Luis Ángel Moreno |
| Ministerio de la Protección Social | Dirección de Gestión de la Demanda | Guillermo Córdoba |
| Ministerio de la Protección Social | Programa de Apoyo a la Reforma de Salud - PARS | Adriana Pulido |
| Ministerio de la Protección Social | Programa de Apoyo a la Reforma de Salud - PARS | Leonardo Cubillos |
| Fedesakud | Fundación Santa Fe de Bogotá | Guillermo Prada |
| O.P.S. / O.M.S. | Programa VIH/sida | Bertha Gómez |
| ONU sida | | Ricardo García |
| ONU sida | Programa Madre - Hijo | Sidia Caicedo |
| Asociaciones de usuarios | Asociación de Usuarios ISS | Fernando Segura |
| Asociaciones de pacientes | Defensoría del Pueblo | Marta Lucía Gualteros |
| Asociaciones de usuarios | Fundación Positivos por la Vida | Gustavo Campillo |
| Asociaciones de usuarios | Fundación Contigo | Jaime Rojas |

b. Alcance y objetivos

La guía se refiere específica y únicamente al VIH/sida en el adulto, la gestante infectada y el recién nacido, sin profundizar en las patologías concomitantes. Su objetivo es proporcionar las recomendaciones pertinentes acerca del manejo eficaz, efectivo, eficiente del VIH/sida, abordado de una forma integral para su prevención, diagnóstico y tratamiento, que contempla la atención por niveles de complejidad en el SGSSS.

El desarrollo incluyó el proceso de revisión y rediseño de las guías de atención, basado en evidencia, para las fases de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, así como la propuesta de difusión, junto con la evaluación de eficacia, efectividad, eficiencia, pertinencia local e impacto sobre equidad del modelo y su aplicación en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

c. Justificación de la Guía

Para la evaluación de los contenidos de los planes de beneficios en cuanto a su pertinencia y costo-efectividad, el Ministerio de la Protección Social dio prioridad al análisis de las intervenciones relacionadas con patologías que generan un gran gasto de recursos dentro del mismo plan, denominadas patologías de alto costo o catastróficas, dentro de ellas, el tratamiento del VIH/sida, que representa cada vez más un porcentaje mayor del gasto en salud.

Para enfrentar esta problemática el CNSSS expidió en el año 2003 varios acuerdos; en uno de ellos (Acuerdo 245 de 2003 - Artículo 5) precisó la necesidad de desarrollar guías de atención en salud para estas patologías que aplicadas en el marco de un modelo de atención permitan lograr la eficiencia en el manejo de los recursos alcanzando el mayor impacto positivo en la salud de los pacientes y definiendo los contenidos más costosos efectivos para la atención de dichas patologías con pertinencia local.

Siendo explícitos, el desarrollo e implementación de estas guías se justifica para:

- Prevenir la transmisión del VIH.
- Mejorar la calidad de vida de las PvvS (Jovell A.J., Navarro Rubio MD).
- Frenar la progresión del VIH hacia el sida.
- Reducir la proporción de complicaciones y hospitalizaciones de los pacientes con sida, especialmente con el buen manejo de los antirretrovirales.
- Lograr de esta forma contener los costos del tratamiento y la mortalidad por la enfermedad.

d. **Población objeto de la Guía**

Usuarios diana: Infectólogos, médicos generales, especialistas, enfermeras, bacteriólogas, nutricionistas y, en general, todo el personal de la salud encargado de la atención de personas viviendo con VIH/sida.

Tipo de pacientes: Población en general afiliada o no afiliada al SGSSS y, en particular, personas viviendo con VIH/sida, específicamente jóvenes, adultos y mujeres embarazadas.

e. **Metodología de extracción de información**

Específicamente, para cada capítulo de la guía se utilizó la metodología de extracción de información que se registra a continuación:

1. Prevención

Para la evaluación de evidencia existente para prevenir el VIH, en general, se utilizó la estrategia descrita por King Holmes durante una de las sesiones plenarias de la 42ª Reunión de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en Boston, MA, en octubre de 2004. Esta estrategia fue: base de datos Medline, el registro Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados, y las memorias de congresos internacionales de 2002 a 2004. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que tuvieran que ver con prevención de VIH, que usaran medidas objetivas sistemáticas. Se emplearon las palabras Prevention AND (STD OR STI OR HIV) y se obtuvieron 27.647 títulos. Limitando a ensayos clínicos aleatorizados y que cumplieran con los criterios mencionados, se seleccionaron 43 estudios.

Una segunda búsqueda se realizó para indagar evidencia adicional (diferente a la derivada de ensayos clínicos) acerca de la efectividad del uso del condón para prevenir la transmisión sexual del VIH. Se empleó la base de datos Medline desde 1966 hasta Junio 15 de 2005, utilizando la siguiente estrategia: (exp Condoms OR *Sexual behavior OR *Contraceptive devices) AND (*HIV seropositivity/transmission OR *HIV infections/transmission OR *Acquired Immunodeficiency Syndrome/transmission OR *HIV infections/prevention and control) AND (exp Incidence OR exp Risk Factors), LIMIT TO: (Humans, abstract available). Se obtuvieron 392 títulos que se revisaron para seleccionar estudios que hicieran referencia a la efectividad del condón para prevenir la transmisión del VIH.

Adicionalmente, se empleó la base de datos Cochrane Database of Systematic Reviews, utilizando la siguiente estrategia: (Sexual behavior OR Contraceptive devices OR Condoms) AND (HIV seropositivity OR HIV transmission OR HIV infections OR Acquired immunodeficiency Síndrome OR HIV prevention). Se obtuvieron 19 títulos que se revisaron para seleccionar los que hicieran referencia a la efectividad del condón para prevenir la transmisión del VIH.

2. Diagnóstico – Detección

La información presentada aquí se derivó de las guías de asesoría, diagnóstico y referencia del VIH y las recomendaciones para tamizaje de VIH en mujeres embarazadas, publicadas por el CDC en 2001 y revisadas en 2003. Estas guías son basadas en la evidencia y aunque no tienen grados de recomendación son el producto de una revisión de más de 5000 abstracts, de más de 600 publicaciones, revisión de 20 guías previas del CDC y consenso de expertos del CDC.

Se obtuvo información acerca de las pruebas rápidas usando la página de la OMS referente a las características operativas de los ensayos de diagnóstico de VIH, específicamente el reporte I4 de las pruebas rápidas (www.who.int/eh/) y, adicionalmente se hizo una búsqueda de la literatura empleando la base de datos Medline desde 1996 hasta julio 2005 y la siguiente estrategia: (exp HIV) AND (rapid test.mp). Se obtuvieron 29 títulos que se revisaron para extracción de la información.

Para obtener información reciente en tamizaje en gineco-obstetricia se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda usando la base de datos Medline y con limitación a publicaciones en humanos en los últimos cinco años con las siguientes palabras MESH: *pregnancy* AND *hiv detection* (301 referencias), *Prenatal HIV testing* (191 referencias) y *HIV Screening of Pregnant Women* (274 referencias). De esta búsqueda se seleccionaron 35 artículos.

Para obtener información reciente acerca del tamizaje en niños se utilizó la información de las guías publicadas por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos y el grupo de trabajo en cuidado médico y manejo de la terapia antirretroviral en niños en el 2005.

Adicionalmente, se consultó al organismo regulador local (Invi-ma) acerca de las pruebas de detección de VIH aprobadas para su comercialización en Colombia.

3. Atención

Para extraer información pertinente al médico se utilizó la base de datos Medline y las siguientes estrategias:

- (HIV OR AIDS) AND (quality of care, accessibility, coordination, comprehensiveness) AND (primary care).
- (HIV OR AIDS) AND (quality of healthcare OR primary health care, OR health services accessibility, OR continuity of patient care, OR comprehensive health care) AND (outcome assessment).

Se revisaron los títulos considerados relevantes.

Para obtener evidencia referente al programa se empleó la base de datos Medline, y las siguientes estrategias:

- Nutritional evaluation AND prognosis AND HIV.
- Social work AND HIV AND prognosis.
- Social support AND AIDS AND adherence.

Se revisaron los títulos considerados relevantes.

4. Valoración Inicial

Se buscó información referente a la prevalencia de ciertas condiciones utilizando las siguientes fuentes y estrategias:

- Base de datos Medline, estrategia: anemia AND HIV AND prevalence. Se obtuvieron 274 títulos.
- Base de datos Medline, estrategia: HIV AND prevalence AND nephropathy. Se obtuvieron 157 referencias.
- Se revisaron boletines nacionales de prevalencia de las posibles enfermedades oportunistas y aquellas asociadas a coinfección.

- Se revisaron las recomendaciones de las guías para el uso de agentes antirretrovirales en pacientes infectados con VIH del Departamento de Salud los Estados Unidos (actualizadas en abril 07 de 2005) y las guías de cuidado primario para el manejo de personas infectadas con virus de la inmunodeficiencia humana de la Asociación Medicina de VIH y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.

Se tuvo en cuenta la información mencionada en la sección de atención del paciente VIH, donde se incluye la evidencia en favor de ciertos componentes del programa de manejo integral.

La información acerca de las pruebas para objetivar el estadio de la infección, el riesgo de infecciones oportunistas, y la necesidad de antirretrovirales se obtuvo como se describe en las secciones de iniciación y modificación de la terapia antirretroviral.

5. Tratamiento antirretroviral

Para extraer la información referente al momento de iniciación de la terapia se empleó la base de datos Medline, utilizando las siguientes palabras claves y estrategia: (*acquired immunodeficiency syndrome OR *HIV-I OR *HIV infections) AND (exp CD4 lymphocyte count) AND (exp disease progression OR exp time factors) AND (exp cohort studies OR comparative study). Se obtuvieron 685 títulos (mayo 17, 2005), que se revisaron para la selección de los estudios considerados pertinentes. Se revisaron los resúmenes de esos estudios y cuando se consideró necesario se obtuvo el artículo original. Además, se empleó la base de datos Cochrane Database of Systematic Reviews utilizando las palabras (CD4 lymphocyte count), obteniendo 3 títulos (Junio 25, 2005) ninguno de los cuales se consideró relevante.

Para obtener la información pertinente a la escogencia del régimen inicial se empleó la base de datos Medline, utilizando las siguientes palabras claves y estrategia: (*anti-HIV agents/tu OR* antiretroviral therapy, highly active), LIMIT TO: Study type (clini-

cal trial, phase iii; clinical trial, phase iv; controlled clinical trail; meta-analysis; randomized controlled trial), Age (all adults), humans. Se obtuvieron 508 títulos (mayo 17, 2005), que se evaluaron para la selección de los estudios considerados pertinentes. También se realizó una búsqueda independiente en la misma fecha, para lo referente a resistencia viral, utilizando la misma base de datos y las siguientes palabras claves: (genotype.exp OR mutation.exp) AND (Drug resistance.exp) AND (nevirapine, generando 75 títulos (Mayo 10, 2005); efavirenz.mp, generando 61 títulos; indinavir AND ritonavir, generando 24 títulos; abacavir.mp generando 72 títulos; lopinavir.mp, generando 35 títulos, saquinavir.exp, generando 69 títulos; atazanavir.mp, generando 6 títulos. Se revisaron los resúmenes de esos estudios y cuando se consideró necesario se obtuvo el artículo original. Además se tuvieron en cuenta referencias de artículos encontrados, y se revisaron los resúmenes de conferencias internacionales recientes (11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI), 2004; XV Internacional AIDS Conference (IAC), Bangkok, Thailand, 2004; 44th InterScience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, DC, 2004; 42th Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), Boston, MA, 2004; 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI), Boston, MA, 2005). Finalmente, se realizó una búsqueda utilizando la base de datos Cochrane Database of Systematic Reviews, utilizando las siguientes estrategias: (acquired immunodeficiency syndrome OR HIV) AND (antiretroviral therapy), LIMIT to: (Systematic Reviews) que generó 17 títulos; y (acquired immunodeficiency syndrome OR HIV) AND (drug resistance), LIMIT to: (Systematic Reviews) que generó 14 títulos.

Para obtener la información pertinente a la modificación de la terapia antirretroviral se utilizaron los resultados de la estrategia de búsqueda mencionada para la sección de iniciación de la terapia y la que se menciona en la sección de pruebas de genotipificación.

La información acerca de la utilidad de las pruebas de genotipificación se obtuvo utilizando los títulos obtenidos con la estrategia de

búsqueda referente a resistencia mencionada en la sección de iniciación de la terapia. Adicionalmente, se empleó la base de datos Medline y la siguiente estrategia: (treatment failure.exp OR treatment outcome.exp OR drug resistance.exp) AND (genotype.exp) AND (*anti-HIV agents OR *antiretroviral therapy, highly active OR *hiv infections/drug therapy). La búsqueda generó 384 títulos (mayo 10, 2005). Finalmente, se empleó la base de datos Cochrane Database of Systematic Reviews, y la siguiente estrategia: (acquired immunodeficiency syndrome OR HIV) AND (genotype), que generó 10 títulos (junio 25, 2005). Se revisaron los títulos y se seleccionaron los considerados pertinentes para revisión de resumen y/o texto completo.

La evidencia referente a la optimización del cumplimiento con la terapia antirretroviral se extrajo usando la base de datos Medline y la siguiente estrategia: *patient compliance AND (*anti-HIV agents OR *antiretroviral therapy, highly active OR *HIV infections, drug therapy), LIMIT TO: Study type (clinical trial, controlled trial randomized controlled trial) AND Abstract available. La estrategia generó 59 títulos (mayo 10, 2005). Una segunda estrategia empleó la base de datos Cochrane Database of Systematic Reviews, y la siguiente estrategia: Adherence AND HIV, LIMIT to Systematic Reviews. Esta estrategia generó 82 títulos (junio 25, 2005). Los títulos se revisaron para seleccionar los estudios considerados relevantes. Además, se revisaron las memorias de congresos recientes: 12th CROI, Boston, MA, 2005; 42nd Meeting of the IDSA, Boston, MA, 2004; XV IAC, Bangkok, Thailand, 2004.

6. Seguimiento del paciente infectado

La información referente al seguimiento clínico se extrajo durante la revisión de la sección de valoración inicial del paciente infectado y componentes del programa.

La evidencia pertinente al seguimiento para-clínico de condiciones prevalentes y efectos tóxicos empleó las estrategias de búsqueda

que se mencionan en la sección de la evaluación inicial del paciente infectado, en la sección de iniciación de la terapia antirretroviral y en la sección de modificación de la terapia. La evidencia referente al seguimiento terapéutico del paciente que recibe antirretrovirales se buscó utilizando la base de datos Medline y las siguientes estrategias: 1) Estrategia 1: treatment outcome.exp AND (*viral load OR *RNA, viral OR *CD4 lymphocyte count) AND HIV-I.exp. 2). Estrategia 2: (frequency.mp or frequent.mp) AND (*CD4 lymphocyte count OR *viral load OR *RNA, viral) AND HIV.exp. La primera estrategia arrojó 108 títulos (mayo 5, 2005), y la segunda 71 títulos (mayo 5, 2005). Los títulos fueron revisados para seleccionar estudios pertinentes.

7. VIH y embarazo

La evidencia referente a VIH y embarazo se basó en las guías del Task Force de Salud Pública de los Estados Unidos (febrero 2005) sobre el uso de medicamentos antirretrovirales en mujeres embarazadas VIH positivas para salud materna e intervenciones para disminuir la transmisión perinatal del VIH. Además, se presentan algunos estudios derivados de conferencias médicas recientes (IAC 2004, CROI 2005).

8. Profilaxis de infecciones oportunistas

La información acerca de la profilaxis y prevención de infecciones oportunistas se adaptó de las Guías de prevención de las infecciones oportunistas en Personas Infectadas con VIH del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. MMWR 2002; 51(No. RR-8)).

9. Exposición de riesgo

La información expuesta en la sección de exposición ocupacional de riesgo se adaptó de las guías validadas de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC) y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (US Public Health Service) del 2001.

La información expuesta en la sección de exposición no-ocupacional de riesgo se adaptó de las guías validadas del CDC y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos del 2005.

Referencias

- 1 Field M.J., Lohr K.N. (editors). Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC: National Academy Press; 1990.
- 2 Rossi, Sáenz y Vargas. Cuentas Nacionales VIH/sida. Fundación Mexicana para la Salud Funsalud, Iniciativa Regional sobre sida para América Latina y el Caribe Sidalac. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida, Onusida. Ministerio de Salud de Colombia. Bogotá, 2002.
- 3 The Appraisal of Guidelines, Research, and Evaluation in Europe (Agree) Collaborative Group. Guideline Development in Europe: An International Comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16:1039-1049.
- 4 Garfield F.B. and Garfield J.M. Clinical Judgment and Clinical practice guidelines. *Int J. Technol Assess Health Care* 2000;16(*), 1050-60.

- 5 Larizgoitia I., Rodríguez J.R., Granados A. y Comité ASESOR Científico. ¿Cómo se toman las decisiones clínicas en Atención Primaria? Opinión de los profesionales. Barcelona: Copers & Lybrand, 1998.
- 6 Grimshaw J., Freemantle N., Wallace S., Russell I., Hurwitz, Watt I., et al. Developing and implementing clinical practice guidelines. *Qual Health Care* 1995;4:55-64.
- 7 www.Sign.ac.uk
- 9 www.agreecollaboration.org
- 10 How to Get Started. Andrew D. Oxman, David L. Sackett, Gordon H. Guyatt and the Evidence Based Medicine Working Group. Based on the *Users' Guides to Evidence-based Medicine and reproduced with permission from JAMA* 1993; 270(17):2093-2095.
- 11 Procesos claves en la práctica de la M.B.E. Barchini Graciela Elisa, Budán Paola Daniela, Palliotto Diana. Universidad Nacional de Santiago del Estero - Facultad de Ciencias Exactas y Tecnologías, Departamento de Informática. Santiago del Estero, Argentina.
- 12 Satya-Murti, Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EBM *JAMA*. 2000; 248: 2382-2383
- 13 <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v32n6/001571/001571.web.pdf>
- 15 Jovell a.J.m Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica *Med*.
- 16 <http://www.invima.gov.co/verSionI>
- 17 www.rcc.techresintl.com/DAIDS%20RCC%20Forms/TB_Toxicity/tables_DAIDS_AE_GradingTable_FinalDec2004.pdf





Guía
de práctica clínica
VIH/sida

Desarrollo de las Guías

Aspectos clínicos

Los aspectos cubiertos por la guía son: prevención de la transmisión, exposición ocupacional y no ocupacional de riesgo, diagnóstico en adultos, mujeres embarazadas y recién nacidos, atención integral en adultos, tratamiento antirretroviral en adultos, seguimiento del paciente infectado, y VIH y embarazo.

A. **Prevención**

1. **Transmisión madre-hijo**

Las consideraciones, evidencia y recomendaciones referentes a la prevención de la transmisión de madre a hijo se presentan más adelante en la sección “VIH y Embarazo”.

2. **Transmisión sexual**

2.1 **Marco general y justificación de la información necesaria**

La transmisión sexual es el principal mecanismo de transmisión del VIH en el mundo y en Colombia. La transmisión sexual del VIH ocurre cuando un individuo sin la infección tiene un contacto sexual no protegido con un individuo infectado. La mayoría de veces quien adquiere la infección desconoce que la fuente de transmisión está infectada, ya que la historia natural de la infección por VIH se caracteriza por un período largo de infección asintomática durante el cual el individuo es potencialmente infectante y puede transmitir el virus. Por lo tanto, contactos sexuales con individuos que parecen sanos no

Son garantía para evitar la transmisión del VIH y cada contacto sexual puede representar una exposición de riesgo. También es claro que a mayor exposición mayor riesgo de infección, es decir, que a mayor número de contactos sexuales no protegidos, y a mayor número de parejas sexuales (con sexo no protegido), mayor riesgo de transmisión del VIH. Por todo lo anterior se acepta, intuitivamente y sin controversia, que el retraso en el inicio de la actividad sexual, la reducción del número de parejas sexuales y la protección de las relaciones sexuales con preservativo, usado en forma consistente, disminuyen el riesgo de exposición a VIH.

Ha sido motivo de controversia la utilidad del condón. Es, por lo tanto, relevante presentar la evidencia disponible que tiene que ver con la prevención de VIH como resultado del uso de condón. Adicionalmente, se presenta aquí evidencia derivada de ensayos clínicos referentes a otras intervenciones de tipo preventivo, como el manejo de las infecciones de transmisión sexual y las intervenciones psico-educativas.

2.2 Presentación de la evidencia

De la primera búsqueda (1), 43 estudios cumplían con los criterios y solamente uno (2) evaluó y mostró eficacia específica para VIH (Nivel de evidencia I). Este estudio aleatorizó seis comunidades, en donde se tamizaron alrededor de 1000 adultos por comunidad entre 15 y 54 años y se siguieron por dos años. Las comunidades fueron seleccionadas de forma aleatoria en manejo estándar o en intervención de manejo de enfermedades de transmisión sexual que incluía la creación de una consulta ambulatoria de referencia de infecciones de transmisión sexual (ITS), entrenamiento de profesionales, suministro consistente de medicamentos para el manejo sindromático de las ITS, visitas regulares de supervisión y educación en ITS. Para este estudio se reclutaron 12.537 individuos. La frecuencia de seroconversión fue de 1.2% en las comunidades que se intervinieron, frente a un 1.9% en las comunidades no intervenidas y que sirvieron como control (RR 0.58, $p=0.007$),

demonstrando un efecto estadísticamente significativo en la prevención de transmisión de VIH.

Es importante comentar que varios estudios evaluaron el impacto de intervenciones psico-educativas de tipo cognitivo-conductual, con diferentes metodologías y poblaciones, de los cuales el más llamativo es el estudio Explore (3), que evaluó una intervención conductual intensiva (10 módulos centrales de consejería que se desarrollaban en un período de 4-6 meses, con sesiones de “mantenimiento” cada tres meses) en 42.96 hombres VIH negativos, quienes tenían relaciones sexuales con otros hombres, con seguimiento cada seis meses (entrevista y serología VIH) por cuatro años. A pesar del enorme tamaño de muestra, este estudio únicamente mostró una tendencia a la significancia estadística. El reto de las intervenciones conductuales parece ser el mantenimiento del comportamiento por períodos prolongados de tiempo.

La segunda estrategia de búsqueda generó títulos referentes a estudios observacionales (Nivel de Evidencia II). A continuación se resumen los hallazgos de los estudios principales.

Tabla 1.1
Estudios seleccionados referentes a la eficacia del condón.

| Ref. | Población | n | Seguimiento | Incid Gen * | Incid C * | Incid NC * | RR | Signific. |
|------|---|---------------------------------|---------------------|-------------|-----------|------------|-----|-----------|
| 4 | Mujeres monógamas VIH-, compañero VIH+ | 436 | 740 personas - año | 3.7 | NM | 21.5 | 5.8 | SI |
| 5 | Mujeres monógamas VIH-, compañero VIH+ | 343 | 530 personas - año | NM | 1.1 | 7.2 | 6.6 | SI |
| 6 | Hombres y mujeres VIH-, pareja estable VIH+ | 304 (256 permanecieron activas) | Promedio 20 meses | NM | 0 | 4.8 | --- | SI |
| 7 | Hombres y mujeres VIH-, pareja estable VIH+ | 475 (177 permanecieron activas) | Mediana de 27 meses | 5.4 | Aprox.1 | 6.8 | 6.8 | SI |
| 8 | Hombres y mujeres VIH-, pareja estable VIH+ | 110 | Mediana de 18 meses | 6.7 | 2.3 | 10.7 | 4.6 | Límite |

Ref. = referencia. n = número de individuos. Incid gen.: incidencia general.

Incid C. = incidencia en el grupo que usó condón. Incid NC. = incidencia en el grupo que no usó condón. NM= no menciona. * Tasa de incidencia por 100 personas/año. Signif. = significancia estadística.

Luego de una búsqueda exhaustiva de la literatura utilizando múltiples estrategias, Weller y Davis (9) agregaron los resultados de 14 estudios observacionales en un meta-análisis. Encontraron que la tasa de incidencia agregada en los grupos que siempre usaban condón fue de 1.14 por 100 personas año, comparado con 5.75 por 100 personas año en los grupos que nunca usaban condón. Utilizando los valores agregados calcularon una efectividad del condón del 80.2% para prevenir la transmisión del VIH.

Un segundo meta-análisis (10) realizado por un grupo independiente encontró que la efectividad del condón cuando se usaba consistentemente era de 90-95% para prevenir la transmisión del VIH por cada contacto.

Si bien la evidencia de la efectividad del condón en relaciones sexuales anales es controversial, es posible inferir a partir de estudios epidemiológicos existentes que el condón sí tiene un papel protector (12). Se han descrito “fallas” del condón con cierta frecuencia en parejas que practican sexo anal, y la falla del condón se asoció significativamente con la transmisión de VIH en una cohorte prospectiva en la que participaron 2.189 hombres homosexuales y bisexuales VIH negativos en el momento del inicio del estudio, que fueron seguidos por 2.633 personas año (13). En el análisis se incluyeron solamente individuos que no usaron drogas intravenosas y que tuvieron relaciones sexuales anales. El riesgo de seroconversión fue 4.5 veces mayor cuando se reportó falla del condón.

Adicionalmente, revisando algunos estudios descritos, se encontró evidencia de que el tratamiento antirretroviral disminuye significativamente la transmisión del VIH (4). En un estudio de cohorte en el que participaron 436 mujeres seronegativas compañeras de pacientes infectados, cuando el compañero recibió zidovudina el riesgo de transmisión se redujo a la mitad. Sin embargo, aún en presencia de terapia antirretroviral existe riesgo de transmisión y, por ello, las personas viviendo con VIH/sida deben evitar exponer por vía sexual o parenteral a otras personas mediante las prácticas mencionadas.

2.3. Recomendaciones

El retraso en el inicio de la actividad sexual y la minimización del número de parejas sexuales son recomendables para evitar la transmisión sexual del VIH (IIIA).

La detección precoz y manejo sindrómico de las infecciones de transmisión sexual deben promoverse para prevenir la transmisión del VIH (IA).

Algunas intervenciones psico-educativas de tipo conductual pueden ser eficaces para prevenir la infección por VIH, pero su utilización sistemática es dispendiosa y el efecto mínimo (IC).

El uso correcto del condón es una herramienta útil y recomendable para prevenir la infección por VIH (IIA).

La terapia antirretroviral es útil para prevenir la transmisión del VIH (IIA).

Aunque el riesgo es menor, los pacientes que reciben terapia antirretroviral pueden transmitir el virus y, por lo tanto, debe estimularse en ellos la minimización de la exposición sexual y no sexual al VIH de otras personas (IIIA).

3. Transmisión parenteral

3.1 Exposición ocupacional y no ocupacional de riesgo

Las consideraciones, evidencia y recomendaciones referentes a la prevención de la transmisión del VIH como resultado de exposiciones laborales y no laborales de riesgo se presentan más adelante en las secciones Exposición ocupacional y Exposición no-ocupacional.

3.2 Transfusional

Nos limitamos en esta guía a remitir las recomendaciones de tamizaje y manejo de productos sanguíneos y derivados a las leyes y

reglamentos vigentes para Bancos de Sangre. Si bien hace una década las transfusiones sanguíneas eran vehículos de transmisión del VIH en nuestro país, las medidas tomadas por el gobierno lograron que los productos sanguíneos y derivados fueran seguros y confiables a partir del año 1996-1997 en adelante (13)

3.3 Uso de drogas intravenosas

Esta forma de transmisión se presenta por compartir jeringas infectadas con sangre de una persona viviendo con VIH y es usual en usuarios de drogas intravenosas. Asimismo cabe resaltar el papel que juegan las drogas psicotrópicas y el uso del alcohol en la práctica de relaciones sexuales desprotegidas que aumenta la vulnerabilidad frente a la infección por VIH.

En todos los casos se recomienda el uso único e intransferible de las jeringas desechables y acogerse a un programa de reducción de daño en el caso de drogodependencias, así como limitar el consumo de alcohol asociado con las prácticas sexuales.

Referencias

1. Holmes, KK. 2004. Randomized Trials of HIV/STI Prevention: What has work, what hasn't and why. Maxwell Findland Lecture. 42nd Meeting of the IDSA, Boston, MA. Abstract 97.
2. Holmes, KK. 2004. Preventing Sexual Transmission of Infections: What works? Maxwell Findland Lecture. 42nd Meeting of the IDSA, Boston, MA. (disponible en línea).
3. Grosskurth, H; Mosha, F; Todd, J; 1995. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet*. 346 (8974): 530-6.
4. Koblin, B; Chesney, M; Coates, T. 2004. Explore Study Team. Effects of a behavioral intervention to reduce acquisition of

- HIV infection among men who have Sex with men: the Explore randomised controlled study. *Lancet*. 364(9428): 41-50.
5. Musicco, M; Lazzarin, A; Nicolosi, A; et al. Antiretroviral treatment of men infected with human immunodeficiency virus type I reduces the incidence of heterosexual transmission. *Arch Intern Med* 1994;154(17):1971-6.
 6. Saracco A., Musicco M., Nicolosi A., *et al.* 1994. Man-to-woman sexual transmission of HIV: longitudinal study of 343 steady partners of infected men. *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 6(5): 497-502.
 7. De Vincenzi, I. 1994. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *N. Engl J. Med.* 331 (6): 341-6.
 8. Deschamps, MM; Pape, J.W; Hafner, A; Johnson, WD. 1996. Heterosexual transmission of HIV in Haiti. *Ann Intern Med*. 125 (4): 324-30.
 9. Hira, S.K; Feldblum, PJ; Kamanga, J; *et al.* 1997. Condom and nonoxydol-9 use and the incidence of HIV infection in serodiscordant couples in Zambia. *Int J STD AIDS* 8 (4): 243-50.
 10. Weller, S; Davis, K. 2005. Condom Effectiveness in Reducing Heterosexual HIV Transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2. (última actualización Mayo 20-2004).
 11. Pinkerton, SD; Abramson, PR. 1997, Effectiveness of Condoms in Preventing HIV transmission. *Soc Sci Med*. 44 (9): 1303-12.
 12. Silverman, B; Gross, T. 1997. Use and Effectiveness of Condoms During Anal Intercourse: A Review. *Sexually Transmitted Diseases*; 24 (1): 11-17.

13. Vittinghoff, E; Douglas, J; Judson, F; *et al.* 1999. Per-Contact Risk of Human Immunodeficiency Virus Transmission between Male Sexual Partners. *Am J Epidemiol*; 150 (3): 306-311.
14. Schmunis, G.A; Zicker, F; Cruz, JR; Cuchi, P. 2001. Safety of blood supply for infectious diseases in Latin American countries, 1994-1997. *Am J. Trop Med Hyg*; 65 (6): 924-930.

B. Diagnóstico – detección

La detección precoz de la infección del VIH es crucial para el individuo y para la comunidad. Para el individuo, porque permite el seguimiento cercano y el inicio de terapias que tienen impacto favorable en la calidad y cantidad de vida. Para la comunidad, porque permite adelantar actividades de prevención secundaria de la transmisión. Adicionalmente, las actividades inherentes al proceso diagnóstico (asesoría) pueden tener un impacto favorable en la prevención primaria de la transmisión del VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

1. Generalidades de asesoría, detección y remisión

1.1 Presentación de la información y recomendaciones

Las consideraciones de asesoría, detección y remisión deben tener en cuenta lo estipulado por los reglamentos y leyes nacionales (IIIA).

1.2 Consideraciones generales (IIIB)

Los principios generales que deben respetarse para la asesoría y actividades dirigidas a la detección del VIH son (1,2,3): la confidencialidad y el consentimiento informado por escrito (debe ser voluntario, libre de coerción, debe usar lenguaje sencillo y fácil de entender).

La asesoría debe ser realizada por un trabajador del sector salud con adecuada capacitación, entrenamiento y certificación, y debe incluir asesoría acorde con el sexo, edad, orientación sexual y cultural del individuo. Se recomienda que el asesor tenga las siguientes características y destrezas:

- Entrenamiento en asesoría para prevención del VIH
- Creer que la asesoría puede hacer la diferencia
- Interés genuino en el proceso de asesoría
- Saber escuchar
- Habilidad para usar preguntas abiertas-cerradas más que cerradas-cerradas
- Habilidad y comodidad para manejar un estilo de negociación interactiva más que persuasiva
- Habilidad para construir una atmósfera de ayuda y de confianza con el entrevistado
- Estar informado de los riesgos de transmisión específica del VIH
- Habilidad para permanecer centrado en las metas de reducción de riesgo
- Comodidad para discutir comportamientos de riesgo específicos del VIH
- Neutralidad, de forma que permita al propio consultante la toma de decisiones
- Conocer la importancia y saber obtener el consentimiento informado.

La asesoría permite realizar actividades educativas encaminadas a la prevención primaria del VIH y otras ITS, ya que toda persona a quien se asesore independientemente de si acepta o no la prueba debe recibir la siguiente información:

- Evaluación personal de los beneficios y consecuencias negativas (pros y contras) de la prueba del VIH
- Riesgo de transmisión y cómo puede ser prevenida la infección por VIH
- La importancia de obtener los resultados de la prueba y los procedimientos necesarios para hacerla
- El significado de los resultados de la prueba en lenguaje entendible
- Información concreta acerca de dónde obtener mayor información o asesoría de prevención
- Información sobre la historia natural del VIH y cómo se puede modificar favorablemente como resultado de la detección precoz de la infección
- Información general acerca de la existencia de terapias efectivas para la infección por VIH
- Información que permita anticipar y mitigar los posibles efectos e impactos psicosociales
- Información sobre derechos, deberes, y acceso a servicios.

Esta información debe darse en forma de entrevista y, de ser posible, con la ayuda de material audiovisual o escrito (4-8), lo cual ha demostrado disminución de otras ITS y del mismo VIH.

La metodología de las entrevistas de asesoría varía, pero el modelo más recomendado incluye dos sesiones interactivas de 30-45 minutos, entre el asesor y el paciente, individualizando cada caso (antes de la prueba (asesoría pre-test) y en el momento de la entrega del resultado (asesoría post-test). En las sesiones se exploran los comportamientos de riesgo del individuo y la manera de disminuirlos. En un estudio controlado, aleatorizado (9), esta estrategia demostró ser costo-efectiva para reducir comportamientos de alto riesgo y evitar nuevas ITS, factible de aplicar y de alta aceptación por todas las

partes involucradas, especialmente cuando los individuos sometidos a la asesoría son adolescentes o con diagnóstico reciente de ITS. Para una revisión en detalle acerca de los componentes de cada una de las sesiones de la asesoría se recomienda revisar la referencia 1.

Para optimizar la sesión de asesoría se recomienda: 1) Procurar que el individuo asesorado regrese al mismo asesor. 2) Usar protocolos escritos que ayuden al asesor a conducir sesiones efectivas. 3) Asegurar la supervisión de los asesores. 4) Evitar el uso de la asesoría para recolectar información. 5) Evitar dar información innecesaria.

Una vez se ha diagnosticado la infección por VIH, el paciente debe ser remitido/referido. Se define como referencia el proceso por el cual se cumplen las necesidades inmediatas de apoyo y atención para el individuo infectado. La referencia también debe incluir los esfuerzos necesarios para facilitar el contacto inicial con el equipo de salud que va a encargarse del manejo. Los tipos de referencia deben ser acordes con las necesidades de cada individuo y los sitios o el personal encargado de las consejerías debe comprometerse con la orientación adecuada de las personas infectadas con el fin de evitar la pérdida de los individuos recién diagnosticados, además de garantizar una rápida y buena atención.

2. Pruebas para detección: características, interpretación, frecuencia y calidad

Actualmente existen en el mercado pruebas para diagnóstico en diferentes fluidos (sangre, plasma, suero, saliva, orina), mejorando la aceptación al ser menos invasivas, disminuyendo el tiempo del resultado e incrementando la conveniencia. Sin embargo, la decisión de su uso dependerá de la precisión de la prueba, la aceptación, probabilidad de regreso del individuo tamizado, el costo, la facilidad de recolección, complejidad del laboratorio para su realización, disponibilidad de personal entrenado y la autorización de su uso por el Invima.

2.1 Pruebas de tamizaje

Son pruebas que muestran una sensibilidad de más del 99%. Adicionalmente, tienen una altísima especificidad (también mayor al 99%) pero a pesar de ello la frecuencia de resultados falsos positivos puede ser relevante si se realiza en poblaciones de baja prevalencia. En general, la prevalencia del VIH en Colombia es menor al 1%. Por lo tanto las pruebas de tamizaje requieren ser repetidas y confirmadas. Las pruebas de tamizaje incluyen las pruebas serológicas de ELISA y las pruebas rápidas de detección. Las pruebas de ELISA y rápidas aprobadas por la FDA (<http://www.fda.gov/cber/products/testkits.htm>) tienen una sensibilidad y especificidad altas (cercanas o superiores al 99%) (10-15) y se resumen en las tablas 5 y 6. Las pruebas de ELISA requieren una complejidad de laboratorio alta, mientras las pruebas rápidas solamente requieren una complejidad de laboratorio intermedia. Adicionalmente, dos de las cinco pruebas rápidas aprobadas por la FDA no requieren refrigeración de sus reactivos. Lo anterior sustenta el uso de las pruebas rápidas no sólo en condiciones en las que el resultado sea requerido con premura sino también en condiciones en las que la infraestructura de laboratorio sea limitada. La tabla 5 muestra también las características inherentes de las pruebas rápidas (sensibilidad y especificidad). La tabla 7 lista las pruebas de tamizaje de VIH aprobadas por el Invima. La tabla 8 muestra las pruebas rápidas aprobadas por el Invima para comercialización en Colombia. Ninguna ha sido aprobada por la FDA para comercialización en los Estados Unidos, pero muchas se han sometido a evaluaciones rigurosas externas. La búsqueda de la literatura de pruebas rápidas permite describir las características inherentes de diferentes pruebas rápidas, y los resultados se resumen en la tabla 9. Adicionalmente, muchas pruebas rápidas han sido evaluadas por la OMS (tablas 10 y 11), lo cual permite considerar diferentes opciones de pruebas rápidas con adecuada sensibilidad y especificidad (www.who.int/eh/). En general, si las pruebas rápidas se van a usar como alternativa a la prueba de ELISA, entonces la característica operativa principal debe ser una alta sensibilidad (mayor al 99%). Sin embargo, para evitar una tasa alta de falsos positivos y la realización

excesiva de pruebas confirmatorias costosas, la especificidad debe ser también alta (idealmente superior al 98%).

Tabla 1.2

Sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas rápidas de tamizaje aprobadas por FDA.

| Nombre | Fabricante | Virus | Muestra | Refrig.* | Sensibilidad | Especificidad |
|----------------------------------|----------------------|---------|---|-------------|----------------------|----------------------|
| Murex SUDS HIV-1 Test | Murex Diagnostics | VIH-1 | Plasma, suero | NR** | NR** | NR** |
| Reveal Rapid HIV-1 Antibody Test | MedMira Laboratories | VIH-1 | Plasma, suero | Si necesita | 99.3% (99.2 - 100%) | 98.6% (98.4 - 98.8%) |
| Uni-Gold Recombigen | Trinity Biotech | VIH-1 | Plasma, suero, sangre (venopunción o lanceta digital) | No necesita | 100% (99.5 - 100%) | 99.8% (99 - 100%) |
| Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test | Bio-Rad Laboratories | VIH-1/2 | Plasma, suero | Si necesita | 100% (99.7 - 100%) | 99.9% (99.7 - 100%) |
| OraQuick ADVANCE | OraSure Technologies | VIH-1/2 | Plasma, sangre, saliva | No necesita | 99.6% (98.5 - 99.9%) | 99.8 (99.6 - 99.9%) |

* Refrig.: refrigeración.

** NR: no reporta.

Tabla 1.3

Pruebas ELISA aprobadas por FDA

| Nombre | Fabricante | Virus | Muestra |
|--|-------------------------|---------|---------------------------------|
| HIVAB HIV-1 EIA | Abbott Laboratories | VIH-1 | Plasma, suero |
| Genetic Systems rLAV EIA | Bio-Rad Laboratories | VIH-1 | Plasma, suero |
| Vironostika HIV -1 Microelisa System | bioMerieux | VIH-1 | Plasma, suero |
| Vironostika HIV -1 Plus O Microelisa System | bioMerieux | VIH-1 | Plasma, suero, sangre seca |
| HIVAB HIV-1 EIA | Abbott Laboratories | VIH-1 | Sangre seca |
| HIV-1 Urine EIA | Calypte Biomedical Corp | VIH-1 | Orina |
| Genetic Systems rLAV | Bio-Rad Laboratories | VIH-1 | Sangre seca |
| Vironostika HIV -1 Microelisa System | bioMerieux | VIH-1 | Sangre seca |
| Oral Fluid Vironostika HIV-1 Microelisa System | bioMerieux | VIH-1 | Saliva |
| Abbott HIVAB HIV-1/HIV-2 EIA | Abbott Laboratories | VIH-1/2 | Plasma, suero, suero de cadáver |
| Genetic Systems HIV-1/HIV-2 Peptide EIA | Bio-Rad Laboratories | VIH-1/2 | Plasma, suero, suero de cadáver |
| Genetic Systems HIV-1/HIV-2 Plus O EIA | Bio-Rad Laboratories | VIH-1/2 | Plasma, suero |

Tabla 1.4
Pruebas de tamizaje convencionales (no rápidas)
aprobadas por el Invima

| Fabricante | Nombre de la prueba | |
|--|---|-------|
| Abbott Laboratories | AxSYM HIV 1 / HIV 2 | |
| Abbott Laboratories | IMX HIV 1 HIV 2 III Plus | |
| Abbott Laboratories | HIV 1 /2 gO EIA | |
| Abbott Laboratories | AxSYM HIV 1 / 2 gO | |
| Abbott Laboratories | AxSYM HIV Ag/Ab Combo | |
| Biochem ImmunoSystems | Kit EIA Detect HIV (V2) | |
| BioKit S.A. Barcelona- España | Bioelisa HIV - 1+2 (rec) | |
| Biomerieux | Vidas HIV DUO Ref. 30114 | |
| Biomerieux | Vidas HIV Ultra | |
| Biomerieux | Vironostika HIV UNIFORM-II Ag/Ab | |
| Biomerieux | Vironostika HIV UNI-FORM II PLUS O | |
| Biorad Laboratories | 72376 Genscreen Plus HIV AgAb (480 Test) Genscreen Plus HIV AgAb (96 Test) | 72375 |
| Biorad Laboratories | 72278 Genscreen HIV 1/2 Versión 2 (96 Test) Genscreen HIV 1/2 Version 2 (480 Test) | 72279 |
| Centro Inmunoensayo La Habana - Cuba | Umelisa HIV 1 + 2 Recombinant | |
| Dade Behring Marburg GmbH U.S.A. | Enzygnost HIV 1 / HIV 2 Plus | |
| Diasorin Diagnostics S.R.L. - Italia | Biotest Anti-HIV Tetra -Elisa ½ | |
| F. Hoffmann - La Roche S.A Basilea-Suiza | Cobas Core Anti HIV 1 + 2 + O EIA | |
| Roche Diagnostics GmbH Alemania | HIV Combi - Preci control HIV Combi | |
| Murex Biotech | Murex HIV 1.2.0 | |
| Murex Biotech | Murex HIV Ag/Ab Combination | |
| Organics-Israel | Immunocomb II HIV 1 y 2 Bispot | |
| Ortho Clinical Diagnostics | Kit de reactivos Anti HIV 1+2 vitros | |
| Ortho Diagnostics System INC | Ortho HIV 1/ HIV 2 AB CAPTURE ELISA TEST SYSTEM | |
| Ortho Diagnostics System INC | CHIRON RIBA HIV 1 HIV 2 SIA | |
| Sanofi Diagnostics Pasteur | Access HIV 1 + 2 New | |
| Wiener Laboratorios SAIC Argentina | HIV Test Elisa HIV 1 HIV 2 | |

Tabla 1.5
Pruebas rápidas para detección de infección por VIH
aprobadas por el Invima para comercialización en Colombia

| Nombre | Fabricante |
|------------------------------|----------------------------------|
| Red Dot HIV+2 | Cal-Test Diagnostics |
| Hema Strip | SDS Saliva Diagnostic Sistem Inc |
| Prueba VIH 1 y VIH 2 | Remed Pharma – Bélgica |
| Smart Check HIV 1/ HIV 2 | World Diagnostic INC |
| HIV 1 / 2 One Step | Zer Hitech-Israel |
| Hexagon HIV 1/2 | Human GmbH |
| DoubleCheckGold HIV 1&2 | Organics Israel |
| CORE HIV 1&2 | Core Diagnostics |
| HIV 1 / 2 Rapid Tests Device | Acon Laboratories |

Tabla 1.6
Pruebas rápidas mencionadas en revisión de literatura.

| Nombre | Número de muestras | Sitio de evaluación | Sensibilidad | Especificidad | Referencia |
|--------------------------|--------------------|---------------------------|---------------|---------------|------------|
| Efloora HIV Rapid Test | 2954 | USA | 99.8 % | 99 % | 16 |
| Determine | 941 | Congo | 100 % | - | 17 |
| InstantScreen | 941 | Congo | 100 % | - | 17 |
| Uni-Gold | 941 | Congo | 100 % | - | 17 |
| Determine | 1039 | África Occ. | 99.5% | 98.4% | 18 |
| Genie II | 1039 | África Occ. | 98.2% | 100% | 18 |
| Rapid Check HIV1&2 | 236* | Brasil | 100% | 98.9% | 19 |
| Rapid Check HIV1&2 | 161** | Brasil | 100% | 100% | 19 |
| Determine | 236* | Brasil | 98.5% | 96.9% | 19 |
| Determine | 161** | Brasil | 100% | 100% | 19 |
| OraQuick | 203 | Congo | 100% | 100% | 20 |
| Determine | 204 | Ghana | 100% | 100% | 21 |
| HIV Spot | 204 | Ghana | 98% | 100% | 21 |
| OraScreen HIV Rapid Test | 309 | Jamaica | 100% | 100% | 22 |
| HIVCHEK | 241 | Asia, África, América | 100% | 100% | 23 |
| Multispot | 241 | Asia, África, América | 100% | 100% | 23 |
| RTD | 241 | Asia, África, América | 100% | 100% | 23 |
| SeroStrip | 241 | Asia, África, América | 100% | 100% | 23 |
| Capillus | 241 | Asia, África, América | 98.8% | 100% | 23 |
| SUDS | 241 | Asia, África, América | 100% | 93.2% | 23 |
| Determine | 166 | Honduras, Rep. Dominicana | 100% | 100% | 24 |
| Determine | 367 | Tailandia | 100% | 100% | 25 |
| Tri-dot | 9312 | India | 99.5% | 99.9% | 26 |
| HIV Spot | 2390 | India | 98.2% | 99.7% | 26 |
| Determine | 1216 | Costa de Marfil | 100% | 99.4% | 27 |
| Capillus | 1216 | Costa de Marfil | 100% | 99.7% | 27 |
| HIV Spot | 1216 | Costa de Marfil | 100% | 99.6% | 27 |
| Genie II | 1216 | Costa de Marfil | 100% | 100% | 27 |
| HIVCHEK | 2215 | Honduras | 97.4 – 99.7% | 99.3 – 100 % | 28 |
| Retrocell | 2215 | Honduras | 97.4 – 100% | 98.6 – 99.8 % | 28 |
| Genie | 2215 | Honduras | 97 – 100 % | 99.3 – 100% | 28 |
| Testpack | 2215 | Honduras | 98 – 100 % | 98.8 – 99.7% | 28 |
| Serodia | 2215 | Honduras | 100% | 92% | 28 |
| RTD | 2215 | Honduras | 100% | 97.5% | 28 |
| SUDS | 2215 | Honduras | 96.4 – 99.3 % | 96.3 – 99.6% | 28 |
| Capillus | 1110 | Guinea | 100% | 99.8% | 29 |
| Capillus | 347 | Vietnam | 100% | 99.6% | 30 |
| Determine | 347 | Vietnam | 100% | 100% | 30 |
| Serodia | 347 | Vietnam | 100% | 99.6% | 30 |
| OraQuick | 486 | Kenia | 100% | 99.3% | 31 |
| Determine | 486 | Kenia | 100% | 99.1% | 31 |
| UniGold | 486 | Kenia | 100% | 100% | 31 |
| Reveal | 486 | Kenia | 100% | 99.8% | 31 |
| Hema Strip | 852 | Malasia | 100% | 100% | 32 |
| OraQuick | 4849 | USA | 100% | 99.9% | 33 |

* Suero. ** Sangre total.

Tabla 1.7

Pruebas rápidas evaluadas por OMS en el reporte 2004.

| Nombre | Fabricante | Muestra | Temperatura (°C) | Sensibilidad | Especificidad | US\$ |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|------------------|--------------|---------------|----------|
| Instant Check HIV1+2 | EY Laboratories | Sangre, plasma, suero | 22 – 28 | 99.4 | 96.3 | 0.6-1.5 |
| Genie II HIV - 1/-2 | Bio Rad | Plasma, suero | 2 – 8 | 100 | 99.3 | 2.55 |
| Efoora HIV Rapid | Efoora, Inc. | Sangre, plasma, suero | 15 – 30 | 96.2 | 97 | 0.75-2.6 |
| OraQuick HIV-1/2 Rapid HIV - 1/2 Antibody | OraSure Technologies Inc | Sangre, plasma, suero, saliva | 2 – 27 | 96.1 | 99.3 | 4-12 |
| SD Biotline HIV 1/2 3.0 * | Standard Diagnostics Inc. | Sangre, plasma, suero | 15 – 30 | 100 | 99 | 1.1 |
| Hema Strip HIV 1/2 | Chembio Diagnostic Systems | Sangre, plasma, suero | 2 – 33 | 98.1 | 100 | 1.8-2.5 |
| HIV 1/2 Stat - Pak | Chembio Diagnostic Systems | Sangre, plasma, suero | 8 – 30 | 97.5 | 100 | 0.75-1.4 |
| HIV (1+2) Antibody (Colloidal Gold) | KHB Shangai Kehua Bioengineering Co | Sangre, plasma, suero | 4 – 30 | 100 | 100 | 1.5 |
| GENEDIA HIV1/2 Rapid 3.0 | Green Cross Life Science Corp. | Sangre, plasma, suero | 2 – 30 | 100 | 99.3 | 0.93-1.1 |
| DoubleCheck Gold HIV1&2 | Organics Ltd | Plasma, suero | 2 – 30 | 99.4 | 95.6 | 0.65-0.7 |

* Es el mismo Hexagon HIV 1/2 de Human Gmbh

Tabla 1.8
Pruebas evaluadas por la OMS antes del reporte de 2004

| Nombre | Fabricante | Sensibilidad | Especificidad | US\$ |
|--------------------------------|---------------------------|--------------|---------------|------|
| HIVCHEK/HIV Spot * | Genelabs | 94.5% | 99% | 2.5 |
| Recombinen * | Cambridge Bioscience | 95.2% | 96.1% | 3 |
| Immunocomb * | PBS Organics | 98.8% | 98.9% | 2.5 |
| Seron Immuno Tab* | Serion Immuno-diagnostica | 98.9% | 100% | 2.5 |
| Genie HIV 1 * | Genetic Systems | 99.5% | 99.1% | 3.5 |
| SimpliRed HIV1* | Agen Biomedical | 97.5% | 91.2% | 7.8 |
| Healthtest HIV Assay * | Akers Research Corp | 58.7% | 89.4% | 2.3 |
| Entebe HIV Dipstick* | Hepatika labs | 97% | 99.1% | --- |
| Retrocell HIV 1* | Abbott (GmbH) | 100% | 100% | 1.45 |
| Test Pack HIV1-2 * | Abbott | 100% | 95.9% | 4.8 |
| Immunocomb Bi Spot * | PBS Organics | 98.5% | 100% | 4 |
| HIV CHECK1-2 * | Dupont/Genelabs | 99.3% | 100% | 4 |
| Recodot * | Waldheim | 98.9% | 88.6% | 2 |
| Genie HIV 1-2 * | Genetic Systems | 99.3% | 99.5% | 3 |
| Clonatec rapid HIV1-2 * | Clonatec | 98.9% | 99.5% | 4.3 |
| Recobrad LA Assay * | Waldheim | 59.8% | 94.8% | 2.2 |
| Recombinen HIV 1-2 * | Trinity Biotech | 100% | 94.5% | 4 |
| HIV1-2 (Sav) Rapid Sero Test * | Diatech - Savyon | 97.7% | 96.7% | 1.9 |
| Entebe HIV Dipstick* | Hepatika labs | 100% | 96.4% | 0.8 |
| Dipstick HIV1-2* | Pacific Biotech | 100% | 98.2% | 0.5 |
| DIA HIV 1-2* | Weiner Lab | 99.6% | 99.4% | < 1 |
| SERO STRIP * | Saliva Diagnostic Systems | 98.9% | 100% | 1.5 |
| RED DOT HIV1-2* | Cal-Test Diagnostics | 100% | 94.9% | 2.9 |
| HIV CHECK System 3 Test Kit * | Ortho Diagnostic Systems | 99.6% | 99.7% | 4.35 |
| Serodia HIV | Fujirebio | 100% | 96.9% | 1.1 |
| PATH HIV Dipstick | PATH | 99.5% | 98.2% | 1.3 |
| SUDS Murex HIV-1 | Murex Corporation | 100% | 75.1% | 4.5 |
| Serodia HIV1-2 | Fujirebio | 100% | 100% | 2.8 |
| SPAN COMAIDS VISUAL | Span Diagnostics | 96.5% | 100% | 0.4 |
| CAPILLUS HIV1-2 | Trinity Biotech | 100% | 98.8% | 2.2 |
| Immunocomb II BiSpot HIV1-2 | PBS Organics | 100% | 99.7% | 1.7 |
| SPAN COMBAIDS VISUAL | Span Diagnostics | 100% | 88% | 0.5 |
| HIV TRI-DOT | J. Mitra & Co. | 99.6% | 99.7% | 2 |
| AccuSpot HIV 1-2 | Specialty Biosystems | 100% | 86% | 2.5 |
| BIONOR HIV 1&2 | Bionor A/S | 100% | 98.8% | 2.5 |
| SEROCARD HIV | Trinity Biotech | 100% | 97.6% | 4 |
| HIV 1&2 Double Check | Organics | 100% | 99.4% | 2 |
| EasiDot HIV/EasiSpot HIV | Nubenco Diagnostics | 95.3% | 71.3% | ---- |

* estas pruebas ya no se encuentran en producción, de acuerdo con la OMS.

2.2 Pruebas confirmatorias

Las pruebas confirmatorias tienen altísima especificidad, conservando una muy alta sensibilidad. La frecuencia de falsos positivos con las pruebas confirmatorias es extremadamente rara, del orden de 0.0004% a 0.0007% (34,35) e incluyen autoanticuerpos, vacunas para VIH o resultados ficticios. Estas pruebas deben realizarse cuando las pruebas de tamizaje hayan resultado repetidamente positivas únicamente. Las pruebas confirmatorias más usadas utilizan los métodos de Western Blot o la inmuno fluorescencia indirecta. La tabla 1.2 lista las pruebas confirmatorias aprobadas por el Invima.

Tabla 1.9
Pruebas confirmatorias aprobadas por el Invima

| Fabricante | Nombre |
|--|--------------------------------|
| Epitope Inc. - Organon Teknika U.S.A | HIV 1 Western Blot 20 |
| Genelabs Diagnostic Pte. Ltd. Singapur | HIV - Blot 2.2 |
| Innogenetics N.V. - Bélgica | INNO-LIA HIV Confirmatorio |
| Laboratorios Davih de Cuba | Davih Blot |
| Murex Biotech LTD -Inglaterra | Murex HIV Antigen Confirmatory |
| Orgenics Israel | InmunoComb II HIV 1+2 Combfirm |

2.3 Pruebas de detección de ácidos nucleicos

Tienen una sensibilidad entre 90 y 99% dependiendo de la técnica. Hasta 9% de los resultados positivos con carga viral, usualmente con títulos virales bajos, pueden corresponder a falsos positivos (36,37). Son pruebas costosas. Únicamente se indican para diagnóstico en condiciones especiales (ver indicaciones).

2.4 Interpretación de pruebas (Flujograma diagnóstico - Anexo)

Si el resultado de la prueba de tamizaje para VIH es no reactivo (negativo) se considera que el individuo no está infectado, salvo en los casos en que se sospeche una infección reciente por posible exposición de riesgo en los seis meses previos a la prueba. Dada la altísima sensibilidad, no necesita repetirse las pruebas en individuos sin posible exposición reciente.

En individuos con una historia reciente de exposición a VIH o exposición de riesgo, no se puede excluir la infección sin hacer seguimiento hasta seis meses después de ocurrida dicha exposición (38).

Si el resultado es reactivo (positivo) se repite la prueba de tamizaje, con nueva muestra.

Si las dos pruebas de tamizaje son reactivas se debe confirmar el resultado mediante la realización de una prueba confirmatoria.

Si la prueba de tamizaje repetida es no reactiva (negativa), se debe repetir nuevamente la prueba de tamizaje.

Si la tercera prueba de tamizaje es reactiva (es decir, dos de tres pruebas reactivas/positivas) se debe confirmar el resultado mediante una prueba confirmatoria.

Si la tercera prueba resulta no reactiva (negativa), el paciente se puede manejar como presuntivo negativo y no requiere prueba confirmatoria.

Si la prueba confirmatoria es positiva se considera al individuo como infectado por VIH. Algunas veces, individuos doblemente reactivos/positivos por pruebas de tamizaje tienen pruebas confirmatorias indeterminadas debido a una respuesta incompleta ante la infección por VIH o reacciones inespecíficas en personas no infectadas (38).

La mayoría de personas con Western Blot indeterminado e infectadas con VIH desarrollan anticuerpos detectables al mes (38-40). En estos casos se debe recolectar una segunda muestra después de uno a tres meses para repetir la prueba de Western Blot.

Si la prueba continúa indeterminada después de uno a tres meses es muy poco probable que el individuo tenga infección por VIH y se debe considerar como no infectado a menos que haya tenido exposiciones recientes de riesgo.

Para evitar diagnósticos equivocados como resultado de errores en el manejo de la muestra, se recomienda que se hayan tomado al

menos dos muestras de sangre diferente del mismo paciente a lo largo del proceso diagnóstico (v.g. una muestra para prueba de tamizaje inicial, una segunda muestra para prueba de tamizaje repetida y prueba confirmatoria; o una muestra para prueba de tamizaje inicial y repetida y una segunda muestra para prueba confirmatoria).

Solamente en circunstancias excepcionales (neonato-lactante, Síndrome retroviral agudo o agamaglobulinemia, excepcionalmente en la gestante) se debe utilizar como alternativa un método de detección de ácido nucleico (ARN viral ó método de amplificación de ADN proviral), teniendo en cuenta la frecuencia alta de falsos positivos y el costo (ver indicaciones).

No se recomienda realizar Western Blot sin haber hecho antes las pruebas de tamizaje.

La OMS y Onusida han propuesto algoritmos alternativos de diagnóstico para localidades con recursos limitados (31, 41-43) que se basan en la utilización de dos o tres pruebas rápidas que han mostrado una utilidad diagnóstica equivalente a la del algoritmo usual que emplea pruebas de ELISA como tamizaje y Western Blot o IFI como confirmatorias. Esta es una opción llamativa para Colombia, como país con recursos limitados. Sin embargo, en los lugares con recursos intermedios donde se han adoptado estos algoritmos (19, 22-25, 28), su instauración rutinaria ha ocurrido después de que estudios de campo confirmaron su utilidad y costo-efectividad.

2.5 Solicitud periódica de pruebas diagnósticas

La solicitud en forma periódica de las pruebas diagnósticas es recomendada para personas que presentan exposiciones de riesgo recientes o repetidas y, aunque la frecuencia es arbitraria, se recomienda anualmente, teniendo en cuenta que las tasas de seroconversión anual varían desde 0.001% en la población general hasta 6% en individuos con exposiciones repetidas de riesgo (44-47). Otros factores que se deben tener en cuenta en el momento de repetir las pruebas son el tiempo de la última exposición potencial, probabilidad de infección

dato el tipo de exposición, presencia o probabilidad de continuar con comportamientos de riesgo, probabilidad para regresar a asesoría o seguimiento de las pruebas de VIH, ansiedad del individuo y los recursos económicos del sistema. También se recomienda la repetición de la prueba diagnóstica a los tres y los seis meses en individuos que han tenido exposición ocupacional y no ocupacional de riesgo.

2.6 Calidad de los resultados

Los laboratorios que hacen pruebas de detección de VIH deben asegurar una alta calidad no sólo durante el desarrollo de la prueba sino también en el período preanalítico (recolección de la muestra, almacenamiento, rotulado, transporte) y postanalítico (validación del resultado e informe); la mayoría de errores ocurren en estos dos últimos períodos (48-50). Se recomienda que los laboratorios que realizan pruebas de VIH se integren a un programa de control de calidad para asegurar una mejor calidad en sus resultados.

3. Detección en el adolescente y el adulto (no gestante) asintomático

3.1 Indicaciones de actividades de asesoría y detección (IIIB)

- Si la prevalencia es superior al 1%, se recomienda asesoría y oferta generalizada de la prueba (la prevalencia estimada en Colombia, en general, está por debajo del 1% (45), pero pueden existir diferencias regionales y en ciertos grupos poblacionales con mayor prevalencia o mayor vulnerabilidad como hombres que tienen sexo con hombres, pacientes renales crónicos que inician hemodiálisis, trabajadores sexuales, usuarios de drogas intravenosas y, posiblemente, personas institucionalizadas y privadas de la libertad).
- Individuo que tiene o ha tenido relaciones sexuales no protegidas con preservativo

- Personas con antecedentes de infecciones de transmisión sexual o a quienes se les diagnostica infección sexual asintomática
- Persona que usa drogas intravenosas
- Persona con antecedentes de tatuajes o piercing cuando se han usado instrumentos compartidos sin adecuada desinfección o esterilización
- Sujeto fuente e individuo expuesto al riesgo (ver Sección de exposición de riesgo)
- A la pareja en la consulta preconcepcional o de planificación familiar
- Solicitud voluntaria de la prueba por parte del individuo/paciente.

3.2 Pruebas presuntivas (de tamizaje) recomendadas

- Utilice ELISA. Haga uso de pruebas rápidas en exposición de riesgo y en circunstancias en las que la complejidad requerida para las pruebas de ELISA es inexistente (de acuerdo con el algoritmo)
- En exposición de riesgo se recomienda el uso de una prueba rápida, previa asesoría, para la fuente, si la fuente está disponible y no se conoce su estado serológico. Al expuesto se le puede realizar la prueba rutinaria de ELISA o la prueba rápida (III B)
- Las pruebas rápidas de tamizaje se utilizarán como remplazo de la prueba de ELISA cuando no se cuenta con el nivel de complejidad requerido en el laboratorio para las pruebas normales de ELISA (v.g. laboratorios periféricos, etc.) (IIIB)
- Las pruebas rápidas utilizadas para diagnóstico deben tener una sensibilidad igual o superior al 99% y una especificidad superior o cercana al 98% (IIIB), idealmente corroborada por estudios externos a las compañías fabricantes.

3.3 Pruebas confirmatorias recomendadas

- Se recomienda Western Blot o IFI como pruebas confirmatorias en todos los casos en los que pruebas de tamizaje repetidas hayan resultado positivas (reactivas) (IIIB)
- Se recomienda adelantar estudios locales de campo que permitan la validación de algoritmos diagnósticos alternativos basados en el uso de dos o tres pruebas rápidas antes de su adopción rutinaria (IIIB).

4. Detección en el adolescente y el adulto (no gestante) sintomático

4.1 Indicaciones de actividades de asesoría y detección (IIIB)

- Paciente con síntomas sugestivos de inmunodeficiencia, que incluyen las condiciones clínicas clasificadas como B o C del CDC (Anexo)
- Presencia de infecciones de transmisión sexual
- Paciente con cuadro clínico compatible con el síndrome retroviral agudo (síndrome mononucleósico)
- Sujeto fuente e individuo expuesto al riesgo (Sección de exposición de riesgo).

4.2 Pruebas presuntivas de tamizaje recomendadas

- Utilice ELISA o pruebas rápidas, excepto en paciente con cuadro clínico compatible con síndrome retroviral agudo o paciente con diagnóstico de agamaglobulinemia (IIIB). Utilice pruebas rápidas en circunstancias en las que la complejidad requerida para las pruebas de ELISA es inexistente (IIIB)

- En exposición de riesgo se recomienda el uso de una prueba rápida para la Fuente, si la fuente está disponible. Al expuesto se le puede realizar la prueba rutinaria de ELISA o la prueba rápida (III B)
- Las pruebas rápidas de tamizaje deben utilizarse como remplazo a la prueba de ELISA en circunstancias donde la complejidad de laboratorio requerida para las pruebas de ELISA es inexistente (v.g. laboratorios periféricos, etc) (IIIB)
- En el individuo con síndrome retroviral agudo y en pacientes con agamaglobulinemia, utilice pruebas de detección de VIH basadas en ácidos nucleicos (IIIB)
- Las pruebas rápidas utilizadas para diagnóstico deben tener una sensibilidad igual o superior al 99% y una especificidad superior o cercana al 98% (IIIB), idealmente corroborada por estudios externos a las compañías fabricantes.

4.3 Pruebas confirmatorias recomendadas

- Se recomienda Western Blot o IFI como pruebas confirmatorias en todos los casos en los que pruebas de tamizaje repetidas hayan resultado positivas (reactivas) (IIIB)
- Se recomienda adelantar estudios locales de campo que permitan la validación de algoritmos diagnósticos alternativos basados en el uso de dos o tres pruebas rápidas antes de su adopción rutinaria (IIIB).

5. Detección en la gestante

La detección del VIH en la embarazada se debe considerar una prioridad ya que además de poder ofrecer un manejo adecuado a la mujer, puede evitarse la transmisión vertical de forma significativa si se hacen intervenciones durante el embarazo, trabajo de parto o en el puerperio (28% sin intervención vs 1-2% con intervención) (51). En

nuestro medio la oferta sólo alcanza al 39.7% (52). En Brasil, un estudio centinela para evaluar el programa de detección de VIH durante el embarazo, reportó una cobertura del 51 %, con diferencias importantes de acuerdo con el tamaño del municipio, la región del país y el grado de educación de la madre, siendo menor la cobertura en las regiones más pobres, en municipios pequeños y para las mujeres analfabetas (53).

De la misma forma, el grado de aceptación es diferente de acuerdo con el tipo de estrategia usada para ofrecer la prueba. Al ofrecer la estrategia convencional en la cual se solicita el consentimiento informado por escrito antes de solicitar la prueba como es descrito arriba (opt-in), las tasas de cobertura oscilan entre 25y 83 % (2). La estrategia opt-out, consiste en hacer tamizaje universal a todas las mujeres embarazadas notificándosele que es parte de la rutina del cuidado prenatal sin hacer consentimiento informado y sólo anotando en la historia clínica si la paciente rechaza la prueba; con esta estrategia se obtuvieron tasas de cobertura entre 85 y 98% (2). Adicionalmente, un estudio de costo-efectividad local, mostró un amplio margen de beneficio al ofrecer la prueba de manera universal. En Colombia, la normatividad no permite realizar las pruebas sin consentimiento informado.

Una adaptación de la estrategia opt-out puede ser el ofrecer asesoría y la prueba de manera universal, requiriendo el consentimiento informado escrito en todos los casos de realización de la prueba, pero también requiriendo el documento por escrito de no aceptación firmado por la embarazada en todos los casos en los que la prueba no se realice por esta causa.

Otro dato importante a tener en cuenta es que es recomendable repetir la prueba durante el tercer trimestre, preferiblemente antes de la semana 36 del embarazo, en áreas donde la prevalencia sea superior al 0.5% (8). En Colombia, de acuerdo con las cifras del programa de prevención de la transmisión madre-hijo (45) el porcentaje acumulado de seropositividad en mujeres embarazadas es de 0.19% (377 seropositivas en 200.853 mujeres embarazadas tamizadas), por lo cual la prueba solo debe repetirse en circunstancias especiales mencionadas abajo.

Las pruebas rápidas tienen una indicación clara en la mujer embarazada a quien no se le ha realizado prueba de tamizaje durante el embarazo y se presenta en trabajo de parto. En un estudio multicéntrico patrocinado por el CDC (Miriad) con 5744 mujeres embarazadas en trabajo de parto, a quienes se les ofreció la prueba rápida se encontró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99.9% (33). En este estudio, además, se observó una alta aceptación especialmente en mujeres jóvenes, negras e hispanas. Los resultados son mucho más rápidos, lo cual facilita cambios oportunos de la conducta médica y la mayor aceptación por parte de la paciente. En un estudio controlado con 1.282 mujeres a quienes se les ofreció la prueba convencional *versus* la prueba rápida, el tiempo promedio de resultado fue de 11 *versus* 0 días (54). La prueba rápida ha resultado costo-efectiva en un modelo realizado en Estados Unidos (55), que tuvo en cuenta el porcentaje de mujeres que llegan en trabajo de parto sin control prenatal, la prevalencia esperada en este grupo poblacional, la tasa de transmisión al feto y la efectividad de las medidas de intervención.

Las pruebas rápidas tienen una indicación clara en la mujer embarazada a quien no se le ha realizado prueba de tamizaje durante el embarazo y se presenta en trabajo de parto.

Para el desarrollo de todas las actividades mencionadas, es fundamental tener en cuenta la legislación vigente, en particular el Decreto I543 de 1997 del Ministerio de la Protección Social, especialmente en lo referente a la asesoría, al consentimiento informado y a la confidencialidad (56).

Recomendaciones:

1. El prestador debe realizar *sin excepción* la asesoría y ofrecer la prueba de tamizaje (ELISA o prueba rápida), en el primer trimestre de embarazo o durante el primer control prenatal a todas las mujeres (IA).
2. La estrategia de ofrecimiento y realización de la prueba recomendada es la siguiente: el profesional de la salud efectúa la asesoría

pre-prueba, mencionando que se recomienda realizar la prueba a toda gestante y que ella tiene la opción de aceptar o rechazar, firmando un documento. Aquellas que acepten realizarse la prueba deben firmar el consentimiento informado. Aquellas que no acepten deben firmar el documento de no aceptación (ver anexo). Lo anterior implica que el 100% de las mujeres embarazadas deben tener documentación escrita en la historia clínica del proceso de asesoría y el ofrecimiento de la prueba, así como del desenlace de dicho proceso (aceptación o rechazo) (IIIB).

3. La prueba debe repetirse en el tercer trimestre en las siguientes circunstancias: historia de ITS, presencia de signos y síntomas sugestivos de infección aguda por VIH, uso de drogas intravenosas o sustancias psicoactivas, trabajo sexual, varios compañeros sexuales durante el embarazo, compañero sexual VIH positivo. Adicionalmente, la prueba debe ofrecerse en el tercer trimestre a mujeres que no hayan aceptado en el primer trimestre o durante controles prenatales previos (IIB).
4. En mujeres que se presentan en trabajo de parto y no tienen prueba de tamizaje previa durante el embarazo, se debe realizar asesoría y ofrecer una prueba rápida de tamizaje (IIA).
5. Las pruebas rápidas utilizadas para diagnóstico deben tener una sensibilidad superior al 99% y una especificidad superior o cercana al 98% (IIIB), idealmente corroborada por estudios con iniciativa externa a las compañías fabricantes.
6. Excepto cuando el parto sea inminente, confirme el diagnóstico (con Western Blot o IFI) antes de decidir iniciación del tratamiento (ver indicaciones de tratamiento en la sección de terapia antirretroviral y embarazo).

6. Detección en el hijo de mujer infectada

Dado que en los niños menores de 18 meses nacidos de madres seropositivas para VIH hay transferencia de anticuerpos maternos (3),

no se recomienda utilizar las pruebas serológicas convencionales para la detección del VIH. En estos casos es necesaria la detección del VIH por métodos basados en la detección del ARN o ADN viral. La detección de virus por esta técnica indica una posible infección y debe ser confirmada con una segunda prueba virológica tan pronto como sea posible. Un meta-análisis mostró que la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) del ADN viral tuvo una sensibilidad de 38% para el diagnóstico en la primera semana (IC 90%, 29-46%) con un incremento a 93% durante la segunda semana (IC 90%, 76%-97%). Las pruebas basadas en la detección de ARN mostraron resultados similares: 25-40% en la primera semana e incrementándose a 90-100% a los dos o tres meses de edad. La especificidad es similar con ambas pruebas; sin embargo, cuando los niveles son inferiores a 10.000 copias/mL pueden no ser reproducibles y deben ser interpretados con precaución. La detección precoz de la infección en el neonato es recomendable, dado que permitiría descontinuar las profilaxis y la terapia antirretroviral o intensificarlas en caso de ser necesario.

Recomendaciones:

1. En hijos nacidos de mujeres infectadas realice una prueba de detección de ácido nucleico viral (ARN o ADN) antes del cumplir el primer mes y entre cuatro y seis meses de nacido (IIA)
2. Si alguna de las pruebas es positiva, confirme el diagnóstico utilizando otra técnica diferente, pero que también se base en la detección de ácidos nucleicos (IIA)
3. Si las pruebas de detección seriadas son negativas, clasifique al niño como no infectado (IIB)
4. No realice ELISA ni pruebas rápidas en recién nacidos o lactantes (IIA).

Referencias

1. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral (and) revised recommendations for HIV screening of pregnant women. 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep; 50 (RR-19): 1-85.
2. CDC. HIV. 2003. Testing among pregnant women - United States and Canada, 1998-2001. MMWR; 51: 1013-1016.
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2005. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children convened by the National Resource Center at the François-Xavier Bagnoud Center, Umdnj. The Health Resources and Services Administration (HRSA); and the National Institutes of Health (NIH). Available at: http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/pediatric/PED_032405.pdf. Actualizado en marzo 24.
4. Janssen, R.S; St. Louis, M.E; Satten, G.A; *et al.* 1992. HIV infection among patients in U.S. acute care hospitals: strategies for the counseling and testing of hospital patients. New Eng J. Med. Aug 13; 327 (7):445-52.
5. O'Donnell, C; O'Donnell, L; Sandoval, A; Durán, R; 1998. Labes K., Reductions in STD infections subsequent to an STD clinic visit: using video-based patient education to supplement provider interactions. Sex Transm Dis; 25:161-7.
6. Cohen, D.A; MacKinnon, DP; Dent, C; Mason, HRC; Sullivan, E. 1992. Group counseling at STD clinics to promote use of condoms. Public Health Rep; 107: 727- 31.
7. Cohen, D; Dent, C; MacKinnon, D; 1991. Condom skills education and sexually transmitted disease reinfection. J Sex Research; 28: 139-44. 74.
8. Cohen, DA; Dent, C; MacKinnon, D; Hahn, G; 1992. Condoms for men, not women: results of brief promotion programs. Sex Transm Dis; 19: 245-51.

9. Kamb, ML; Fishbein, M; Douglas, JM; Jr., *et al.* 1998. Efficacy of risk-reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases: a randomized controlled trial. *JAMA*; 280:1161-7.
10. Sloand, EM; Pitt, E; Chiarello, RJ; Nemo, G.J; 1991. HIV testing. State of the art. *JAMA*. 266 (20): 2861- 6.
11. Mylonakis, E; Paliou, M; Lally, M; Flanigan, TP; Rich, JD; 2000. Laboratory testing for infection with the human immunodeficiency virus: established and novel approaches. *Am J Med*. 109 (7): 568-76.
12. Van den Berk, GE; Frissen, PH; Regez, RM; Rietra, PJ; 2003. Evaluation of the rapid immunoassay determine HIV I/2 for detection of antibodies to human immunodeficiency virus types I and 2. *J Clin Microbiol*. 41 (8): 3868-9.
13. Nogueira, SA; Lambert, J.S; Albuquerque, A.L; Rodrigues, R; Reis, S; Bornia, R; Dias, M; Barbosa, R; Sztanjbock, D; Santos, AL; Blattner, W; Constantine, NT. 2001. Assessment of a rapid HIV test strategy during labor: a pilot study from Rio de Janeiro, Brazil. *J Hum Virol*. 4 (5): 278-82.
14. Malone, JD; Smith, ES; Sheffield, J; Bigelow, D; Hyams, KC; Beardsley, SG; Lewis, RS; Roberts, CR; 1993. Comparative evaluation of six rapid serological tests for HIV-I antibody. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 6 (2): 115-9.
15. Van de Perre, P; Simonon, A; Msellati, P; Hitimana, DG; Vaira, D; Bazubagira, A; Van Goethem, C; Stevens, AM; Karita, E; Sondag-Thull, D; *et al.* 1991. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type I from mother to infant. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N., Engl J Med*. 29; 325 (9): 593-8.
16. Arens, MQ; Mundy, LM; Amsterdam, D; *et al.* 2005. Preclinical and clinical performance of the Efoora test, a rapid test

- for detection of human immunodeficiency virus-specific antibodies. *J Clin Microbiol*; 12: 86-92.
17. De Baets, AJ; Edidi, BS; Kasali, MJ; *et al.* 2005. Pediatric human immunodeficiency virus Screening in an African district hospital. *Clin Diagn Lab Immunol.* 12 (1): 86-92.
 18. Rouet, F; Ekouevi, DK; Inwoley, A; *et al.* 2004. Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *J Clin Microbiol*; 42 (9): 4147-53.
 19. Ribeiro-Rodrigues, R; Ferreira da Silva, Pinto; Neto, L; Cunha, CB; Cabral, VP; Dietze, R; 2003. Performance characteristics of a rapid new immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003; 10 (2): 303-7.
 20. Reynolds, SJ; Ndongala, LM; Luo, CC; *et al.* 2002. Evaluation of a rapid test for the detection of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 and 2 in the setting of multiple transmitted viral subtypes. *Int J STD Aids.* 13(3):171-3.
 21. Aidoo, S; Ampofo, WK; Brandful, JA; *et al.* 2001. Suitability of a rapid immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus in Ghana, West Africa. *J., Clin Microbiol*; 39 (7): 2572-5.
 22. King, S.D; Wynter, S.H; Bain, BC; Brown, WA; Johnston, JN; Delk, AS; 2000. Comparison of testing saliva and serum for detection of antibody to human immunodeficiency virus in Jamaica, West Indies. *J Clin Virol*; 19(3): 157-61.
 23. Phillips, S; Granade, TC; Pau, CP; Candal, D; Hu, DJ; Parekh, BS; 2000. Diagnosis of human immunodeficiency virus

- type I infection with different subtypes using rapid tests. *Clin Diagn Lab Immunol.* 7 (4): 698-9.
24. Palmer, CJ; Dubon, JM; Koenig, E; *et al.* 1999. Field evaluation of the Determine rapid human immunodeficiency virus diagnostic test in Honduras and the Dominican Republic. *J., Clin Microbiol;* 37 (11): 3698-700.
 25. Arai, H; Petchelai, B; Khupulsup, K; Kurimura, T; Takeda, K; 1999. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol;* 37 (2):3 67-70.
 26. Kannangai, R; Ramalingam, S; Pradeepkumar, S; Damodharan, K; Sridharan, G; 2000. Hospital-Based Evaluation of Two Rapid Human Immunodeficiency Virus Antibody Screening Tests. *J., Clin Microbiol;* 38 (9): 3445-7.
 27. Koblavi-Deme, S; Maurice, C; Yavo, D; *et al.* 2001. Sensitivity and Specificity of Human Immunodeficiency Virus Rapid Serologic Assays and Testing Algorithms in an Antenatal Clinic in Abidjan, Ivory Coast. *J., Clin Microbiol;* 39 (5): 1808-12.
 28. Stetler, H.C; Granada, TC; Nunez, CA; *et al.* 1997. Field evaluation of rapid HIV serologic tests for screening and confirming HIV-I infection in Honduras. *Aids;* 11: 369-375.
 29. Andersson, S; da Silva, Z; Norrgren, H; Dias, F; Biberfeld, G; 1997. Field evaluation of alternative testing strategies for diagnosis and differentiation of HIV-I and HIV-2 infections in an HIV-I and HIV-2-prevalent area. *Aids ;* 11:1815-1822.
 30. Lien, TX.; *et al.* 2000. Evaluation of rapid diagnostic tests for the detection of Human Immunodeficiency Virus types I and 2, Hepatitis B surface antigen, and Syphilis in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg;* 62 (2): 301-9.
 31. Foglia, G; Royster, GD; Wasunna, KM; *et al.* 2004. Use of rapid and conventional testing technologies for human im-

- munodeficiency virus type I serologic screening in a rural Kenyan reference laboratory. *J. Clin Microbiol*; 42 (8): 3850-2.
32. Ng, KP; Saw, TL; Baki, A; He, J; Singh, N; Lyles, CM; 1999. Evaluation of a rapid test for the detection of antibodies to human immunodeficiency virus type I and 2. *Int J STD Aids*. 10 (6): 401-4.
 33. Bulterys, M; Jamieson, DJ; O'Sullivan, MJ; *et al.* 2004. Rapid HIV-I testing during labor: a multicenter study. *Jama*; 292 (2): 219-23.
 34. Kleinman, S; Busch, MP; Hall, L; Thomson, R; Glynn, S; Gallahan, D; Ownby, HE; Williams, AE. 1998. False-positive HIV-I test results in a low-risk screening setting of voluntary blood donation. *Retrovirus Epidemiology Donor Study*. *Jama*. 280 (12): 1080-5.
 35. Wood, R. W; Dunphy, C; Okita, K; Swenson, P; 2003. Two "HIV-infected" persons not really infected. *Arch Intern Med*. 163 (15): 1857-9.
 36. Rich, J.D; Merriman, NA; Mylonakis, E; Greenough, TC; Flanagan, TP; Mady BJ; Carpenter, CC; 1999. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-I plasma viral load testing: a case series. *Ann Intern Med*. 130 (1): 37-9.
 37. Erice, A; Brambilla, D; Bremer, J; Jackson, JB; Kokka, R; Yen-Lieberman, B; Coombs, RW. 2000. Performance characteristics of the Quantiplex HIV-I RNA 3.0 assay for detection and quantitation of human immunodeficiency virus type I RNA in plasma. *J Clin Microbiol*. 38 (8): 2837-45.
 38. Celum, CL; Coombs, RW; Lafferty, W; *et al.* 1991. Indeterminate human immunodeficiency virus type I Western blots: seroconversion risk, specificity of supplemental tests, and an algorithm for evaluation. *J. Infect Dis*; 164: 656-64.

39. Jackson, JB; MacDonald, K; Cadwell, J; *et al.* 1990. Absence of HIV infection in blood donors with indeterminate Western blot tests for antibody to HIV-1. *N. Eng J. Med*; 322: 217-22.
40. Dock, NL; Kleinman, S.H; Rayfield, M.A., Schable, C.A; Williams, A.E; Dodd, RY; 1991. Human immunodeficiency virus infection and indeterminate Western blot patterns: prospective studies in a low prevalence population. *Arch Intern Med*; 151: 525-30.
41. Respass, RA; Rayfield, MA; Dondero, TJ; 2001. Laboratory testing and rapid HIV assays: applications for HIV surveillance in hard-to-reach populations. *Aids*. 15 Suppl 3: 49-59.
42. McKenna, SL; Muyinda, GK; Roth, D; *et al.* 1997. Rapid HIV testing and counseling for voluntary testing centers in Africa. *Aids*. 11 Suppl 1: 103-10.
43. Wright, RJ; Stringer, JS; 2004. Rapid testing strategies for HIV-1 serodiagnosis in high-prevalence African settings. *Am J. Prev Med*; 27 (1): 42-8.
44. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2002; 51 (RR-6): 1-78.
45. García R.m, Prieto F., Arenas C., Rincón J., Caicedo S.,, Rey G. Reducción de la transmisión madre-hijo del VIH en Colombia: dos años de experiencia nacional. *BIOMEDICA* 2005, 25:547-64.
46. Des Jarlais, D.C; Marmor, M; Friedmann, P; Titus, S; Aviles, E; Deren, S; Torian, L; Glebatis, D; Murrill, C; 2000. Monterroso E., Friedman S.R., HIV incidence among injection drug users in New York City, 1992-1997: evidence for a declining epidemic. *Am J Public Health*. Mar; 90 (3):352-9.
47. Navas, MC; de la Hoz, F; Mendoza, K; Carrasquilla, G; 1999. Población de riesgo en Cartagena, Colombia. *Biomédica*; 19: 230.

48. Nutting, P.A; Main, D.S; Fischer, PM; *et al.* 1996. Problems in laboratory testing in primary care. *Jama*; 275: 635-9.
49. Boone, DJ; Steindel, SD; Herron, R; *et al.* 1995. Transfusion medicine monitoring practices: a study of the College of American Pathologists/CDC. Outcomes Working Group. *Arch-Path Lab Med*; 119: 999-1006.
50. Witte, DL; VanNess, S.A; Angstrandt, DS; Pennell, BJ; 1997. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many. *Clin Chem*; 43:1352-6.
51. Watts, DH; 2002. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N. Engl J. Med.* 346 (24): 1879-91.
52. Romero. 2002. Memorias del XXIII Congreso Colombiano de Ginecología y Obstetricia. Cartagena, Colombia.
53. Souza Junior, PR; Szwarcwald, CL; Barbosa Junior, A; Carvalho, MF; Castilho,EA. 2004. [HIV infection during pregnancy: the Sentinel Surveillance Project, Brazil, 2002] *Rev Saude Publica.* 38 (6): 764-72.
54. Malonza, IM; Richardson, BA; Kreiss, JK; Bwayo, JJ; Stewart, GC. 2003. The effect of rapid HIV-I testing on uptake of perinatal HIV-I interventions: a randomized clinical trial. *Aids.* 17(1):113-8.
55. Mrus, J; Tsevat, J; 2004. Cost-Effectiveness of Interventions to Reduce Vertical HIV Transmission from Pregnant Women Who Have Not Received Prenatal Care. *Med Decis Making* 24: 30-39.
56. Decreto 1543 de 1997 del Ministerio de la Protección Social. Disponible en: <http://www.minproteccionSocial.gov.co/mSecontent/images/news/DocNewsNo365221.pdf>

C. Atención

1. Médico encargado

1.1 Marco general

Las características, entrenamiento y cualidades del profesional de la salud encargado de manejar los pacientes infectados con VIH son motivo de controversia. En nuestro medio existe un déficit de especialistas en enfermedades infecciosas y, tradicionalmente, los pacientes con VIH han sido manejados por médicos generales o médicos internistas con interés particular en el cuidado de estos pacientes. Se discute en esta sección la evidencia disponible referente a las características del prestador de salud encargado del cuidado del paciente con VIH.

1.2 Presentación de la evidencia

Varios estudios observacionales (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) muestran que el pronóstico de los pacientes con VIH es mejor entre más experiencia tengan sus cuidadores. Si bien parece suficientemente consistente la evidencia de que la experiencia tiene correlación con desenlaces exitosos en VIH, no está definido cuánta experiencia es necesaria o mínima para atender adecuadamente pacientes con VIH (8).

1.3 Recomendaciones

1. El médico encargado puede ser experto o no experto. Médico experto se considera aquel con educación formal en infectología clínica, avalado por una universidad colombiana, por el ICFES o por el Ministerio de Educación. En caso de no poseer el título debe demostrar experiencia mínima de cinco años en la atención de pacientes infectados con VIH (IIIB).
2. En caso de no ser experto, el médico encargado debe cumplir con los siguientes dos requisitos: 1) Haber recibido instrucción y supervisión *práctica* (en el cuidado directo de pacientes) y directa de un experto de acuerdo con lo definido arriba,

- por un período de tiempo de por lo menos 48 horas, y con una intensidad no inferior a 2 horas semanales (IIIB). 2) Haber recibido Educación Médica Continua en atención de pacientes con infección con VIH, demostrada con un mínimo de 120 horas crédito, avalado por una sociedad científica afín o una universidad (IIIB).
3. El médico encargado, idealmente, debe pertenecer a un programa de atención que siga 20 o más pacientes al mes (IIB).

2. Componentes del programa de atención

2.1 Marco general

Tradicionalmente, se dice que el manejo del paciente con VIH debe ser “integral”. El paciente con VIH puede tener una complejidad que hace necesaria la intervención de otros trabajadores de la salud diferentes al médico encargado. Dichas intervenciones, sin embargo, son exigentes en términos de costo, espacio, tiempo y equipos. Se trata de presentar a continuación, la evidencia a favor de ciertos componentes de los programas de atención de VIH que se han asociado con desenlaces favorables en pacientes infectados con VIH.

2.2 Presentación de la evidencia

Existe evidencia derivada de ensayos clínicos que sugiere que los equipos multidisciplinarios se asocian con mejor cumplimiento del tratamiento (9). Sin embargo, en ese estudio no se encontró un impacto de la intervención en desenlaces virológicos. Las intervenciones que con mayor frecuencia se asocian con adecuado cumplimiento con los antirretrovirales son aquellas basadas en actividades educativas psico-conductuales (ver Sección de cumplimiento). Existe también evidencia de que los problemas nutricionales son frecuentes en los pacientes con VIH y que el estado nutricional y la pérdida de peso son factores pronósticos en los pacientes infectados (10, 11, 12). Existe también evidencia que sugiere que la calidad de vida de

los pacientes con VIH que tienen apoyo social importante (posibilidad de contar con personas para comunicarse y demostraciones de cariño y simpatía) es superior a la de aquellos que tienen un apoyo social pobre (I3).

2.3 Recomendaciones

1. Todo paciente con infección por VIH debe manejarse como parte de un programa de atención integral (IIIB).
2. El programa de atención integral a pacientes con VIH debe incluir un médico encargado, con experiencia y entrenamiento adecuados (IIIA). De preferencia un médico experto, en todo lugar donde el manejo por un experto no represente una barrera de acceso.
3. El programa de atención integral no debe manejar más de dos pacientes hora por hora-médico contratada (IIIB).
4. El programa de atención a pacientes con VIH debe incluir personal, espacio y equipos necesarios para labores profesionales de nutrición (IIIA).
5. El programa de atención a pacientes con VIH debe incluir personal, espacio y equipos necesarios para labores profesionales de psicología (IIIA).
6. El programa de atención a pacientes con VIH debe incluir personal, espacio y equipos necesarios para labores profesionales de trabajo social (IIIA).
7. El programa de atención a pacientes con VIH debe incluir personal, espacio y equipos necesarios para labores profesionales de un trabajador de la salud encargado de asesorar el cumplimiento (TEC) (IIIA).

2.4 Indicaciones de referencia–Interconsulta a experto en VIH/sida o enfermedades Infecciosas (IIIB)

1. Cada vez que el médico encargado (no-experto) del programa lo considere necesario.
2. Coinfección con hepatitis B.
3. Coinfección con hepatitis C.
4. Coinfección con tuberculosis.
5. Segundo fracaso terapéutico en adelante.
6. Intolerancia severa a más de dos regímenes.
7. Paciente con comorbilidades que requieran la administración de múltiples medicamentos con potenciales interacciones medicamentosas significativas.
8. Síndrome de hiperlactatemia.
9. Interpretación de pruebas de genotipificación.
10. Exposición de riesgo ocupacional y no-ocupacional (la evaluación del experto nunca debe retrasar el inicio de la profilaxis post-exposición de estar indicada).

Referencias

1. Bennett, CL; Garfinkle, JB; Greenfield, S; Draper, D; Rogers, W; Mathews, C; *et al.* 1989. The relation between hospital experience and in-hospital mortality for patients with AIDS-related PCP. *JAMA*. 261: 2975-9.
2. Turner, BJ; Ball, JK; 1992. Variations in inpatient mortality for Aids in a national sample of hospitals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 5: 978-87.
3. Kitahata, MM; Koepsell, TD; Deyo, R; Maxwell, CL; Dodge, WT; Wagner, 1996. EH; Physicians' experience with the

acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med*; 334:701-6.

4. Wood, E; Hoog, RS; Yip, B; *et al.* 2003. Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? *Aids*; 17 (5): 711-20.
5. Kitahata, MM; Van Rompaey, SE; Shield, AW; 2000. Physician Experience in the Care of HIV-Infected Persons Is Associated With Earlier Adoption of New Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 24: 106.
6. Kitahata, MM; Van Rompaey, SE; Dillingham, PW; *et al.* 2003. Primary care Delivery is Associated with Greater Physician Experience and Improved Survival among Persons with AIDS. *J. Gen Intern Med*; 18: 95-103.
7. Laine, C; Markson, LE; McKee, LJ; *et al.* 1998. The relationship of clinic experience with advanced HIV and survival of women with Aids. *Aids*, 12: 417-424.
8. Stone, VE; 2003. Quality Primary Care for HIV. How Much HIV/AIDS Experience is Enough. *J. Gen Intern Med* ; 18: 158-9.
9. Levy, RW; Rayner, CR; Fairley, CK; *et al.* 2004. Multidisciplinary HIV adherence intervention: a randomized study. *Aids Patient Care & Stds.* 18 (12): 728-35.
10. Suttman, U; Ockenga, J; Selberg, O; Hoogstraal, L; Deicher, H; Muller, MJ; 1995. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*; 8: 239-46.
11. Wheeler, DA; Gubert, CL; Launer, CA; *et al.* 1998. Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *J. Acquir Immune Defic Syndr*; 18: 80-5.

12. Guenter, P; Muuranhainen, N; Simons, G; *et al.* 1993. Relationships among nutritional status, disease progression, and survival in HIV infection. *J. Acquir Immune Defic Syndr*; 6: 1130-8.
13. Remor, E., 2002. Apoyo social y calidad de vida en la infección por el VIH. *Aten Primaria*; 30(3):143-9.

D. Valoración inicial

1. Marco general

El paciente con diagnóstico de VIH generalmente tiene múltiples preocupaciones y, frecuentemente, múltiples problemas físicos y emocionales. La complejidad del paciente VIH positivo requiere de parte de los trabajadores de la salud esperanza, confidencialidad, educación, experiencia, dedicación, buena comunicación, y manejo integral. Ya se mencionaron los componentes del programa de atención de VIH en la sección anterior. En esta sección se menciona la evidencia que soporta los componentes de la evaluación inicial, incluyendo los componentes médico, de atención integral, y paraclínico. Es necesario incluir en la valoración inicial del paciente con infección por VIH, la evaluación de condiciones asociadas a comportamientos de riesgo, la búsqueda de otras patologías relacionadas con la transmisión sexual y aquellas que permiten una objetivación del estadio de la enfermedad, la necesidad de tratamiento para prevenir infecciones oportunistas, y la necesidad de terapia antirretroviral propiamente dicha.

2. Presentación de la evidencia

Ya mencionamos que los problemas nutricionales, psicológicos, y sociales tienen una alta frecuencia en los pacientes VIH y tienen repercusión en desenlaces clínicos importantes. La frecuencia de patologías orales es común en pacientes con VIH en estadio avanzado.

En una cohorte mexicana de 1.000 pacientes con VIH se encontró una prevalencia de lesiones orales en el 47% (3). En estos pacientes es recomendable la valoración temprana por odontología.

La frecuencia de anemia, leucopenia y trombocitopenia son comunes (4,5,6) en pacientes con VIH o/y sida. Además, un estudio observacional europeo (7) mostró que la tasa de supervivencia a 12 meses fue de 96.9% comparado con 84.1% y 59.2% en pacientes sin anemia, anemia moderada, y anemia severa respectivamente al momento del diagnóstico. Analizando 32.867 pacientes con VIH, Sullivan (8) encontró una mayor mortalidad en pacientes con anemia independiente del recuento de CD4. En pacientes con CD4 mayor de 200/mm³ el riesgo de muerte fue 148% mayor en los anémicos. Adicionalmente, tratamientos preventivos para las infecciones oportunistas y algunos medicamentos antirretrovirales se asocian con toxicidad medular y citopenias. Todo lo anterior demuestra la necesidad de realizar un cuadro hemático de inicio a los pacientes con VIH.

La medición de las proteínas totales y albúmina es un componente de la evaluación nutricional, sobretodo en pacientes que tienen alteraciones clínicas de su estado nutricional (bajo peso o índice de masa corporal).

La enfermedad renal asociada con VIH se asocia a proteinuria y con progresión rápida a falla renal terminal, incrementando la mortalidad en tres veces (9,10). Gupta encontró una prevalencia de 2% de enfermedad renal en pacientes con VIH y que la presencia de proteinuria es un marcador de enfermedad renal en pacientes VIH (11). Además, conocer la función renal de base permite seleccionar y ajustar los medicamentos antirretrovirales (10).

Las anomalías hepáticas son frecuentes en pacientes con VIH debido en parte a la frecuencia de coinfección con microorganismos hepatotrópicos. Hasta un 75% de pacientes con VIH pueden tener alteraciones en transaminasas de base con un 20% realteraciones severas (4). Adicionalmente, la mayoría de antirretrovirales pueden causar toxicidad hepática (ver Sección de Seguimiento del paciente) y

los niveles basales de aminotransferasas pueden predecir el riesgo de hepatotoxicidad a la terapia antirretroviral independiente de la presencia de coinfecciones virales (12).

Las alteraciones de los lípidos y la glucosa son frecuentes en pacientes expuestos a antirretrovirales (ver Sección de terapia antirretroviral y seguimiento). Además, como en todo paciente adulto, se debe considerar la evaluación del perfil lipídico de acuerdo con la presencia de factores de riesgo cardiovasculares.

La prevalencia de toxoplasmosis en Colombia es altísima, alcanzando un 47.5% según un reporte (13). El tamizaje debe realizarse únicamente con anticuerpos tipo IgG; no se recomienda hacer tamizaje basal con anticuerpos tipo IgM. El tamizaje debe considerarse indicado en pacientes con recuento de CD4 menor a 100 y que no toleren profilaxis con trimetropin-sulfa.

La frecuencia de coinfección con sífilis es alta (14). Dada la alta tasa de falsos positivos (6%) en pacientes con VIH, en caso de ser positiva la prueba no treponémica, se recomienda la confirmación con una prueba treponémica.

La prevalencia en Colombia para hepatitis B oscila entre 2-5% con una tasa anual de incidencia de 1.9 por 100.000 habitantes (15,16). Además, la prevalencia de esta patología en hombres que tienen sexo con hombres alcanza hasta un 50% en los Estados Unidos.

Aunque se desconoce la frecuencia de coinfección hepatitis C y VIH en Colombia, anecdóticamente se estima inferior a la reportada en Estados Unidos, posiblemente por la diferencia de frecuencias en utilización de drogas intravenosas. Sin embargo, las implicaciones pronósticas y terapéuticas de la coinfección son relevantes y, por consiguiente, se podría considerar su tamizaje universal en pacientes con VIH. Se recomienda realizar un estudio para determinar la prevalencia de coinfección VIH-hepatitis C, para evaluar si en la población colombiana se justifica la realización de serología para hepatitis C.

La tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar en nuestro medio es cercana a los 20 casos por 100.000 habitantes (17). La prueba más simple que permite evaluar la presencia de infección latente por tuberculosis es la prueba de tuberculina, que en pacientes con VIH se considera positiva cuando la induración mide más de 5 mm. La detección de infección latente permite considerar la administración de terapia para evitar el desarrollo de tuberculosis activa. La prueba de tuberculina se afecta por el estado inmunológico del paciente, por lo cual, si un paciente tiene tuberculina negativa pero tiene un recuento bajo de CD4, debe considerar repetición de la prueba cuando alcance un recuento de CD4 por encima de 200.

La frecuencia de anomalías en la radiografía de tórax parece ser baja. Una cohorte de 1.065 pacientes en diferentes estadios de infección por VIH a quienes se les realizó control radiológico a los 0, 3, 6 y 12 meses detectó anomalías en sólo el 2% de los pacientes (18).

La frecuencia de lesiones intraepiteliales escamosas es alta en pacientes VIH (33-45% versus 7-14% en mujeres VIH positivas versus VIH negativas). Además, las mujeres con VIH tienen un riesgo 1.7 veces mayor de cáncer cervical (19), y la coinfección por HPV se asocia con un aumento en la inmunosupresión (20, 21). Lo anterior justifica la realización de una citología vaginal a toda mujer embarazada con VIH.

Los dos exámenes más útiles para estadificar la infección, evaluar la necesidad de iniciación de profilaxis para infecciones oportunistas y de terapia antirretroviral, son el recuento de CD4 y la carga viral. Por ser altamente improbable la progresión de la enfermedad a corto plazo en pacientes con recuento de CD4 por encima de 350, la utilidad de la carga viral en estas circunstancias es dudosa.

3. Recomendaciones

a. Componentes de la evaluación médica inicial (IIIB)

Se destacan los aspectos más importantes a tener en cuenta en la valoración de los pacientes con diagnóstico de VIH

b. Anamnesis

1. Fecha de diagnóstico de VIH.
2. Complicaciones asociadas con el VIH, incluyendo infecciones oportunistas, neoplasias y síntomas relacionados.
3. Comorbilidades: neuropatía, enfermedad gastrointestinal, hepatitis viral, dislipidemia, diabetes, enfermedad renal.
4. Antecedentes de enfermedades infecciosas como varicela, tuberculosis o exposición a tuberculosis, enfermedades de transmisión sexual, parasitismo intestinal y de posible exposición a otras infecciones potencialmente oportunistas como tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, paracoccidiodiomycosis, histoplasmosis, criptococosis.
5. Esquemas de vacunación previos.
6. Uso y alergias a medicamentos
7. Historia familiar sobre enfermedad cardiovascular y diabetes.
8. Comportamientos y hábitos como el uso de cigarrillo, alcohol, sustancias psicoactivas, prácticas sexuales incluyendo uso de condón y anticonceptivos.
9. Situación familiar, empleo y grado de apoyo.
10. Información sobre si las parejas sexuales conocen el diagnóstico. En caso de que aún no les hayan informado, se recomienda asesorar al paciente sobre la importancia del

diagnóstico de sus parejas sexuales actuales y brindar el apoyo necesario para lograr este objetivo. Al considerar dar información a contactos y/o familiares debe tenerse en cuenta la normatividad vigente.

c. Revisión por sistemas

1. Fiebre.
2. Sudoración nocturna.
3. Cefalea.
4. Alteraciones visuales.
5. Odinofagia y disfagia.
6. Síntomas respiratorios.
7. Síntomas gastrointestinales.
8. Alteraciones dérmicas.
9. Estado de ánimo, concentración, memoria, líbido, patrones de sueño y apetito.

d. Exámen físico

1. Signos vitales: pulso, presión arterial, temperatura.
2. Peso y talla: Calcule el índice de masa corporal.
3. Piel: presencia de dermatitis seborréica, sarcoma de Kaposi, foliculitis, infecciones micóticas, psoriasis y prurigo.
4. Orofaringe: presencia de candidiasis, leucoplasia oral, sarcoma de Kaposi, aftas orales, enfermedad periodontal.
5. Fundoscopia: especialmente en pacientes con estadio sida, y determinar la necesidad de evaluación por oftalmología.

6. Presencia de linfadenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia.
7. Cardiovascular y pulmonar: signos anormales.
8. Periné: presencia de lesiones de condiloma, úlceras, herpes.
9. Neurológico: evaluar función cognitiva, motora y sensorial.
10. En la mujer: examen ginecológico.

e. **Intervenciones iniciales**

1. Educación sobre la enfermedad, modos de transmisión, riesgos reales para seres queridos, recomendaciones generales alimentarias, autocuidado, precauciones relevantes para la prevención de infecciones oportunistas, eficacia de la terapia antirretroviral, requisitos para tener éxito con la terapia.
2. Asesoría acerca de estilo de vida (comportamiento sexual, uso de alcohol o drogas, tabaquismo).
3. Vacuna hepatitis B (en aquellos con serología negativa).
4. Vacuna contra influenza (para todos los pacientes).
5. Vacuna contra *Streptococcus pneumoniae* (en aquellos con CD4 superior a 200).

Tabla 1.10
Evaluaciones médicas, de atención integral
y paraclínicas iniciales.

| Evaluación - Examen | Indicación | Grado de Recomendación |
|--|--|-------------------------------|
| Asesoría post prueba | Todos | III A |
| Evaluación médica | Todos | III A |
| Evaluación psicológica | Todos | III B |
| Evaluación nutricional | Todos | III B |
| Evaluación odontológica | Todos | III B |
| Evaluación Trab. Social | Todos | III B |
| Evaluación TEC | Pacientes que van a iniciar terapia antirretroviral | III B |
| Cuadro hemático | Todos | III A |
| Proteínas totales y albúmina | Según valoración nutricional | III C |
| Creatinina, parcial de orina | Todos | III B |
| Transaminasa ALT (SGPT) | Todos | III A |
| Perfil lipídico | Antes de iniciación de terapia antirretroviral o si existe al menos un factor de riesgo cardiovascular | III A |
| Glicemia en ayunas | Antes de la iniciación de inhibidores de proteasa | III B |
| Serología sífilis | Todos | III A |
| Serología hepatitis B (AntiHBc y HBs Ag) | Todos | III A |
| Serología hepatitis A | En pacientes con hepatitis B o C crónicas. | III B |
| Anticuerpos Hepatitis C | En personas que usan drogas, transfusiones previas a 1993, o transaminasas elevadas | III B |
| Tuberculina (PPD) – Prueba de Mantoux | Todos | III B |
| Rx de tórax | Sintomáticos respiratorios o aquellos con PPD positiva | III B |
| BK seriado esputo | Sintomático respiratorio | III A |
| Citología vaginal | Todas las mujeres | III A |
| Recuento de CD4 | Todos | II A |
| Carga viral VIH | Pacientes con CD4 inferior a 350 | II A |

Referencias

1. Panel on clinical practice for treatment of HIV convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_040705.pdf.
2. Aberg, JA; Gallant, JE; Anderson, J; Oleske, JM; Libman, H; Currier, JS; Stone, VE; Kaplan, JE; 2004. HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 39 (5): 609-29.
3. Ramirez-Amador, V; Esquivel-Pedraza, L; Sierra-Madero, J; Anaya-Saavedra, G; Gonzalez-Ramirez, I; Ponce-de-Leon, S; 2003. The Changing Clinical Spectrum of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Related Oral Lesions in 1,000 Consecutive Patients: A 12-Year Study in a Referral Center in Mexico. *Medicine (Baltimore)*. 82 (1): 39-50.
4. Freedberg, KA; Malaban, A; Samet, JH; Libman, H; 1994. Initial assessment of patients infected with human immunodeficiency virus: the yield and cost of laboratory testing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 7 (11): 1134-40.
5. Servais, J; Nkoghe, D; Schmit, JC; Arendt, V; Robert, I; Staub, T; Moutschen, M; Schneider, F; Hemmer, R; 2001. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1; 28 (3): 221-5.
6. Volberding, PA; Levine, AM; Dieterich, D; Mildvan, D; Mitsuyasu, R; Saag, M; 2004. Anemia in HIV Working Group. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis*. 38 (10): 1454-63.
7. Mocroft, A; Kirk, O; Barton, SE; *et al*, 1999. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-

- infected patients from across Europe. EuroSida Study Group. *Aids*; 13:943-50.
8. Sullivan, PS; Hanson, DL; Chu, SY; Jones, JL; Ward, JW; 1998. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the MultiState Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Project. The Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. *Blood*. 91: 3018.
 9. Gardner, LI; Holmberg, SD; Williamson, JM; *et al.* 2003. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J. Acquir Immune Defic Syndr*; 32: 203-9.
 10. Gupta, SK; Eustace, JA; Winston, JA; Boydston II, Ahuja T.S; Rodriguez, R.A; Tashima, KT; Roland, M; Franceschini, N; Palella, FJ; Lennox, JL; Klotman, PE; Nachman, SA; Hall, SD; Szczech, LA; 2005. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Jun 1; 40 (11): 1559-85.
 11. Gupta, SK; Mamlin, BW; Johnson, CS; Dollins, MD; Topf JM; Dube, MP; 2004, Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol*; 61: 1-6.
 12. Pol, S; Lebray, P; Vallet-Pichard, A; 2004. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis*. 38 Suppl 2: S65-72.
 13. Juliao, O; Corredor, A; Moreno, GS; 1998. Estudio Nacional de salud: Toxoplasmosis en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Salud.
 14. C,D,C; Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 10; 51(RR-6): 1-78.

15. Prieto, F; Rojas, D; 2003. Situación Semestral de la hepatitis B, Colombia. Iquen; 8 (16): 257-263.
16. Gongora, L; Patarroyo, N; 2005. Informe Anual ITS, Colombia. Iquen; 10 (4), 49-60.
17. Castillo, O; Chaparro, P; García Idárraga, IC; Izquierdo, V; 2002. Situación de las enfermedades transmisibles objeto de vigilancia intensificada en salud pública, Colombia, Inf Quinc Epidem Nac 2002; 7 (24): 463-75.
18. Schneider, RF; Hansen, NI; Rosen, MJ; Kvale, PA; Fulker-son, WJ. Jr; Goodman, P; Meiselman, L; Glassroth, J; Reichman, LB; Wallace, JM; Hopewell, PC; 1996. Lack of usefulness of radiographic screening for pulmonary disease in asymptomatic HIV-infected adults. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Arch Intern Med. 156 (2): 191-5.
19. Wright, TC. Jr; Sun, XW; 1996. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women. Obstet Gynecol Clin North Am. 23 (4): 861-93.
20. Sun, XW; Kuhn, L; Ellerbrock, TV; Chiasson, MA; Bush, TJ; Wright, TC, Jr; 1997. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. N. Engl J Med. 337 (19): 1343-9.
21. Ahdieh, L; Klein, RS; Burk, R; Cu-Uvin, S; Schuman, P; Duerr, A; Safaeian, M; Astemborski, J; Daniel, R; Shah, K; 2001. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. J Infect Dis. 184 (6): 682-9.

E. Terapia antirretroviral

1. Momento de iniciación de la terapia

1.1 Marco general y justificación de información necesaria

Existe evidencia suficiente para iniciar terapia antirretroviral en pacientes sintomáticos (I). Se considera sintomático aquel paciente con categoría B (candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal persistente, herpes zoster que compromete más de un dermatoma por lo menos en dos ocasiones, trombocitopenia idiopática, pérdida de peso de más del 10%, diarrea de más de un mes de duración o fiebre no explicada de más de un mes de duración) o C (infección o tumor oportunista) de la estadificación del CDC (ver anexo). El factor clave para tomar la decisión de cuándo iniciar la terapia es el riesgo de progresión a sida o muerte que tenga un paciente dependiendo de lo avanzado de su infección. Ya que el paciente con VIH debe ser evaluado periódicamente, la evidencia útil para tomar esta decisión debe indicar el riesgo de progresión a sida o muerte en un período corto de seguimiento (seis meses). Además, debe tenerse en cuenta en la toma de esta decisión el costo de la terapia, la toxicidad derivada de la misma, la probabilidad de lograr recuperación adecuada del sistema inmune y la disponibilidad de regímenes futuros.

El costo de la terapia debe tenerse en cuenta, ya que debe balancearse el riesgo de la progresión con el costo derivado de prevenir dicha progresión.

La toxicidad también es determinante, ya que el posible beneficio derivado de la terapia en lo referente a evitar el riesgo de progresión debe balancearse con el riesgo de desarrollar efectos adversos, algunos de los cuales pueden poner en riesgo la vida del paciente.

La probabilidad de recuperar el sistema inmune es otro factor importante a tener en cuenta, ya que el objetivo principal de la tera-

pia es la reconstitución del sistema de defensa para evitar que el paciente sufra de infecciones o tumores oportunistas.

La limitación en el número de regímenes terapéuticos es otro factor decisivo, ya que en general se asume que a mayor duración de la exposición a antirretrovirales, menor es la disponibilidad de regímenes futuros. Por eso, la iniciación de la terapia debe hacerse cuando el paciente presente cierto riesgo de progresión que pueda ser contrarrestado con los medicamentos, y no cuando el riesgo de progresión sea mínimo. En este último escenario se estarían utilizando recursos económicos limitados, se estaría exponiendo al paciente a toxicidad medicamentosa, y se estarían comprometiendo posibles regímenes futuros.

El costo de la terapia antirretroviral administrada para prevenir un evento, debe balancearse con el costo de la hospitalización de un paciente por infección oportunista.

En esta sección se discute la evidencia referente al riesgo de progresión a sida o muerte en pacientes infectados en diferentes etapas de evolución, y la probabilidad de recuperar el sistema inmune. Algunos estudios comparan desenlaces clínicos, virológicos o inmunológicos (postratamiento) en pacientes que inician terapia en diferentes etapas de evolución. Se utiliza esa información para estimar diferentes momentos de inicio de la terapia y se balancean los costos de la iniciación de la terapia en diferentes momentos con el costo de la hospitalización por infecciones oportunistas. Los costos, toxicidad y alternativas futuras de los antirretrovirales se discuten en detalle en otras secciones.

1.2 Presentación de la evidencia

La referencia 2 es importante para documentar la importancia de la velocidad de caída de los CD4 como determinante de progresión. Sin embargo, los riesgos de progresión anuales son bajos para el grupo de pacientes con CD4 mayor de 300, aun cuando la velocidad de caída de los CD4 es “alta”.

En la referencia 3, la carga viral de base no fue determinante de la progresión, analizada hasta más de 55.000 copias. Este estudio mostró que la terapia antirretroviral fue útil para evitar progresión a sida o muerte sólo en el grupo de pacientes con CD4 menor de 200. Los riesgos a 200 días son aproximados de acuerdo con las curvas de Kaplan-Meier del artículo original.

La referencia 4 no se incluye en la tabla ya que los autores no proveen estimativos del riesgo de progresión según parámetros de riesgo, pero realizan un análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox en el que muestran que el recuento de CD4 y la velocidad de caída de CD4 son los principales determinantes de progresión. Este estudio fue hecho en 44 pacientes hemofílicos únicamente.

La referencia 5 muestra que el riesgo de progresión es bajo en pacientes con CV menor de 30.000 copias (4.5 log) y CD4 mayor de 200. Ambos valores fueron determinantes de progresión en esta cohorte de pacientes con promedio de CD4 de inicio de 249. Además muestran que el tiempo hasta progresión era dos veces mayor en quienes tenían un incremento en la carga viral mayor a un logaritmo comparado con quienes tenían incremento menor a un logaritmo en el último año, y 1.9 veces en quienes la caída de CD4 era mayor de 150 células comparado con quienes tenían una caída menor a 150 células en el último año. Es de utilidad para concluir que en pacientes con CD4 similares a los de este grupo, la carga viral es un determinante importante de progresión, independiente de los CD4, y para reafirmar que la velocidad de caída de los CD4 y también la velocidad de incremento de carga viral son determinantes de progresión.

La referencia 6 evalúa el riesgo de progresión por 100 personas año seguidas según recuento de CD4 mayor o menor de 250. Los que tienen un recuento mayor a 250 tienen un riesgo muy bajo de progresión (0.3 por 100 personas año seguidas), mientras que el riesgo es importante en aquellos con CD4 menor de 250 (17 por 100 personas año seguidas). Los pacientes fueron seguidos en promedio por un período de 3.5 años.

La referencia 7 tiene utilidad en la medida en que nos dice cuál es la velocidad promedio de caída de linfocitos CD4 en seis meses. En este estudio el promedio de caída de CD4 fue alrededor de 20 células en seis meses. Además, confirma que la velocidad de caída de los CD4 se asocia con progresión de la enfermedad.

La referencia 8 (Estudio Incona) no está en la tabla ya que no se dan estimativos de riesgo de progresión sino que evalúan desenlaces inmunológicos y virológicos. Este estudio de cohorte, que incluyó 1.421 pacientes, no encontró diferencias significativas entre pacientes que empiezan ARV con CD4 > de 350 y aquellos que empiezan con CD4 entre 200 y 350. También muestra que pacientes con CD4 bajos tienen una respuesta inmunológica a ARV similar a aquellos con CD4 más altos pero el estudio mostró una tendencia a peor respuesta virológica.

La referencia 9 es también un estudio de cohorte con 162 pacientes europeos donde se evalúan desenlaces clínicos en pacientes que empiezan terapia en diferentes instantes. Muestran que los pacientes que inician terapia con CD4 menor de 100 tienen significativamente más eventos clínicos (incluidos eventos clínicos a corto plazo) que los pacientes que inician con CD4 más altos. 20% de aquellos iniciados con CD4 menor de 100 presentaron algún evento clínico, comparado con 3% para aquellos que iniciaron con CD4 mayores.

La referencia 10 (Estudio WHIS) es un estudio de cohorte con 1.054 mujeres infectadas con VIH seguidas en promedio 3.4 años, que iniciaron tratamiento en diferentes estadios de la enfermedad. El estudio reporta una diferencia significativa en cuanto a desenlaces clínicos en pacientes que inician terapia con CD4 < de 200 y > de 200 y en aquellos con carga viral > de 50.000 y < de 50.000. No encuentran diferencia de progresión estadísticamente significativa en eventos clínicos en pacientes que inician terapia con CD4 entre 200 y 350 y aquellas que iniciaron con CD4 mayor de 350.

La referencia 11 (ART Collaboration) muestra los desenlaces clínicos de interés (sida o muerte) en 12.574 pacientes seguidos en

I3 cohortes. El riesgo de tener desenlaces clínicos desfavorables fue significativamente mayor en aquellos que empezaron terapia con CD4 menores de 200. No hubo diferencia importante en los desenlaces clínicos de pacientes iniciados con CD4 entre 200 y 350 y aquellos con CD4 mayor de 350.

La referencia I2 (Colaboración Cascade) muestra que solamente un 8% de los pacientes con CD4 > 350 tienen cargas virales por encima de 100 mil copias. Los intervalos de confianza del riesgo de progresión a seis meses para los estratos de CD4 entre 200 y 350 y mayor de 350 se superponen para todas las categorías de carga viral excepto para los que tienen entre 30 mil y 100 mil copias, lo cual cuestiona si las diferencias de progresión a seis meses entre estos dos estratos de CD4 son realmente diferentes.

La referencia I3 es un estudio de cohorte que incluyó 54 pacientes con VIH que iniciaron terapia y fueron seguidos por 48 semanas. Este estudio es útil para comparar la probabilidad de reconstitución inmune en pacientes con CD4 entre 250 y 500 y aquellos con CD4 mayores de 500. La probabilidad de reconstitución inmune es similar en ambos grupos.

Un estudio de cohorte que incluyó 679 pacientes infectados seguidos por un período de 3.5 años después de la iniciación de la terapia antirretroviral, mostró que la mortalidad de los pacientes que iniciaban terapia antirretroviral con CD4 menor a 200 era mayor de aquellos que iniciaban con CD4 superior a 200 (I4).

Tabla No.1.11
Evaluación del riesgo de progresión a sida o muerte.

| Ref. | Estudio | n | Parámetro | Riesgo progresión |
|-------------|----------------------|------|---|--|
| 2 | Cohorte | 983 | Caida de 10 células CD4 con respecto a promedio de caída previo | Aumento de 2% anual, comparado con velocidad más lenta |
| | | | CD4 300 y caída < 25% | 2.1 por 1000 pa |
| | | | CD4 300 y caída > 25% | 3.9 por 1000 pa |
| | | | CD4 200 y caída < 45% | 8.4 por 1000 pa |
| | | | CD4 200 y caída > 45% | 12.4 por 1000 pa |
| | | | CD4 100 y caída < 94% | 40.3 por 1000 pa |
| 3 | Cohorte | 1014 | CD4 < 200 con ARV | 22 % a 200 días aprox |
| | | | CD4 < 200 sin ARV | 28 % a 200 días aprox |
| | | | CD4 200-350 con ARV | 5% a 200 días aprox |
| | | | CD4 200-350 sin ARV | 5% a 200 días aprox |
| | | | CD4 > 350 con ARV | 2.5% a 200 días aprox. |
| | | | CD4 > 350 sin ARV | 2.5% a 200 días aprox |
| 5 | Cohorte | 324 | Caida de CD4 > 150 | Riesgo aumenta 1.9 veces |
| | | | Aumento de CV > 1 log | Riesgo aumenta dos veces |
| 6 | Cohorte | 1090 | CD4 > 250 | 0.3 por 100 pa |
| | | | CD4 < 250 | 17.2 por 100 pa |
| | | | CD4 < 50 | 100 por 100pa |
| 7 | Cohorte derivada RCT | 297 | Caida de más de 26 CD4 en seis meses | Aumenta riesgo de progresión 1.6 veces. |
| 12 | Cohorte | 3226 | CD4 < 200 y CV < 10 k | 4.9% a seis meses |
| | | | CD4 < 200 y CV 10-30 k | 12.7% |
| | | | CD4 < 200 CV 30-100 k | 17.7% |
| | | | CD4 < 200 CV > 100 k | 22.4% |
| | | | CD4 200-350 CV < 10 k | 0.5% |
| | | | CD4 200-350 CV 10-30 k | 1.6% |
| | | | CD4 200-350 CV 30-100 k | 3.2% |
| | | | CD4 200-350 CV > 100k | 4.7% |
| | | | CD4 > 350 CV < 10 k | 0.2% |
| | | | CD4 > 350 CV 10-30 k | 0.5% |
| | | | CD4 > 350 CV 30-100 k | 0.9% |
| | | | CD4 > 350 CV > 100 k | 2.2% |
| | | | CD4 < 200 | 14.9% |
| CD4 200-350 | 2% | | | |
| CD4 > 350 | 0.5% | | | |

CV=carga viral. k= mil. pa= pacientes/año. RCT= ensayo clínico aleatorizado.

La información presentada indica que el riesgo de progresión a sida o muerte en un período de 6 meses es muy bajo para pacientes que tienen un recuento de CD4 mayor a 350 y que aquellos que inician tratamiento con CD4 por encima de 350 no tienen beneficio comparado con los que inician con CD4 entre 200 y 350. El riesgo agregado de progresión es alto cuando el recuento de CD4 está por debajo de 200. Aún más importante es la evidencia de que la mortalidad de los pacientes que inician terapia con CD4 menor a 200 es mayor que aquellos que inician la terapia con más de 200 CD4. Por lo tanto, todo indica que la terapia se debe iniciar cuando el paciente tiene un recuento de CD4 superior a 200 e inferior a 350. La cohorte italiana sugiere que el riesgo con CD4 entre 200 y 250 puede ser también alto. Por lo tanto, parece razonable iniciar tratamiento en todos los pacientes que tienen CD4 por debajo de 250. Para los pacientes con CD4 mayor de 200 y menor de 350 pero con una carga viral mayor de 100000, el riesgo de progresión en 6 meses parece estar cerca al 5%. Por lo tanto, en pacientes con recuento de CD4 entre 250 y 300, se debe considerar iniciar la terapia solamente si la carga viral está consistentemente por encima de 100000 copias.

1.3 Costo de una infección oportunista en nuestro medio

Se estima que la estancia de los pacientes hospitalizados por infección oportunista es de aproximadamente 15 días, y el costo-día de los pacientes de alto costo en el sistema se estima en \$ 200 mil. Según esta última apreciación, una hospitalización cuesta en promedio 3 millones de pesos. A estos costos debe sumársele otros costos derivados de la incapacidad laboral, que usualmente es por lo menos de 30 días.

1.4 Recomendación

Tabla No. 1.12
Recomendaciones de iniciación de la terapia.

| Clinica | CD4 | Carga viral | Recomendación | Grado de recomendación |
|--------------|--------------|-----------------|------------------------------|------------------------|
| Sintomático | Cualquiera | Cualquiera | Iniciar | I A |
| Asintomático | > 350 | Cualquiera | Posponer y monitorizar | II A |
| Asintomático | 250-350 | < 100000 copias | Posponer y monitorizar | II B |
| Asintomático | 250-350 | > 100000 copias | Considerar inicio de terapia | II B |
| Asintomático | 200 - 250 | Cualquiera | Considerar inicio | II B |
| Asintomático | Menor de 200 | Cualquiera | Iniciar | IIA |

2. Selección inicial de antirretrovirales

2.1 Marco general y justificación de información necesaria

Hace unos años no podía hablarse de regímenes antirretrovirales preferenciales, pues la evidencia acerca de eficacia y toxicidad comparativa de los medicamentos y el número mismo de medicamentos eran limitados. No discutiremos aquí los regímenes basados en monoterapia o terapia doble, ya que debido a su poca eficacia han caído en desuso. Actualmente el número de ensayos clínicos con resultados disponibles y aplicables a pacientes infectados con VIH es impresionante. A la luz de la evidencia disponible, entonces, no es lo mismo empezar cualquier régimen combinado, ya que algunos regímenes son más eficaces que otros y la tolerancia, toxicidad, conveniencia y posibilidad de afectar regímenes posteriores también es diferencial.

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

a. Clasificación de los antirretrovirales

Los antirretrovirales se clasifican en tres grupos principales:

- Inhibidores Análogos No-Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa (ITRNN)
- Inhibidores Análogos Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa (ITRN)
- Inhibidores de la proteasa.

En el primer grupo ITRNN encontramos:

Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Estavudina (D4T), Didanosina (DDI), Tenofovir.

En el segundo grupo ITRN encontramos:

Efavirenz, Nevirapina

En el tercer grupo encontramos:

Nelfinavir, Lopinavir + Ritonavir, Saquinavir + Ritonavir, Atazanavir +/- Ritonavir, Fosamprenavir +/- Ritonavir

Existen otros grupos de medicamentos antirretrovirales como los inhibidores de fusión y de integrasas que están por fuera del alcance de la presente guía.

2.2 Presentación de la evidencia

La información obtenida de las mencionadas fuentes de información se tabuló en hojas de cálculo de Microsoft Excel. Se incluyeron 249 brazos de tratamientos derivados principalmente de ensayos clínicos y pocos de estudios de cohorte.

Para cada brazo de tratamiento se registró su eficacia, medida como la proporción de pacientes en dicho régimen que alcanzaron supresión virológica (carga viral menor de 400, cuando el dato estaba disponible, o carga viral menor de 20, 50, 200, ó 500 en su defecto) con un período de seguimiento de por lo menos 48 semanas (pocos estudios mencionaron seguimiento superior a las 48 semanas) según análisis de tipo “intención de tratar”. Se tomó como pa-

rámetro de preselección, regímenes que reportaran una eficacia igual o superior al 65% para carga viral menor de 500, 400 ó 200, o superior al 60% para carga viral menor de 50 copias.

Como parámetro de evaluación de tolerancia y toxicidad se registró para cada brazo de tratamiento, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento como consecuencia de efectos adversos. Se seleccionaron regímenes que reportaran un porcentaje de suspensión por efectos adversos igual o inferior al 20%. De los estudios que cumplieron con los criterios de eficacia y tolerabilidad, se incluyeron regímenes que tuvieran información derivada de por lo menos un ensayo clínico aleatorizado.

Además de la evidencia que se presenta a continuación, existe un meta-análisis reciente que combinó 64 ensayos clínicos, en el que concluye que la eficacia es significativamente superior cuando se utilizan regímenes que se basan en Itrnn o en IP-reforzado (carga viral menor de 50 copias en 63 y 64% de los casos, respectivamente) en comparación con IP o nucleósidos (15). Adicionalmente, una medida indirecta de eficacia y tolerancia de un régimen es su durabilidad. El promedio de duración de regímenes iniciales basados en ITRNN (2.1 años) es significativamente mayor que para regímenes basados en IP, (1.6 años) según un estudio de cohorte que siguió 440 pacientes por un período de tiempo prolongado (16).

La siguiente tabla muestra los regímenes que cumplieron con los parámetros de eficacia y tolerancia mencionados, con el grado de evidencia y la referencia bibliográfica. Se incluyeron regímenes de estudios realizados en pacientes experimentados siempre y cuando cumplieran con los mismos parámetros. Se han excluido regímenes no disponibles en nuestro medio en el momento de la redacción de esta guía (Tenofovir, Fosamprenavir, Emtricitabina) y aquellos en los que didanosina y estavudina fueran co-administrados. Esto último por evidencia que indica una toxicidad mitocondrial potenciada, que aunque muy infrecuentemente, puede generar síndrome de hiperlactatemia (17). En el caso de que un mismo régimen mostrara resultados de eficacia no consistentes (proporción de respuesta reportada por encima y por debajo

del punto de corte mencionado), Se combinaron todos los estudios de dicho régimen para encontrar el agregado de la respuesta. Lo anterior ocurrió con regímenes de AZT-3TC-Indinavir y de D4T-3TC-Indinavir. En el primer caso, dos estudios (18, 19) mostraron respuesta favorable (por encima de los puntos de corte) y dos estudios (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26) mostraban respuesta desfavorable (por debajo de los puntos de corte). Se combinaron estos ocho estudios, sumando 965 pacientes, con un porcentaje de respuesta óptima de 55%. Se consideró, entonces, que en el agregado, la combinación AZT-3TC-Indinavir no cumplía con los requisitos establecidos de eficacia. Similarmente, un estudio mostró respuesta favorable para D4T-3TC-Indinavir (18) y otro mostró respuesta desfavorable (26). Se combinaron ambos estudios, sumando 186 pacientes, con un porcentaje de respuesta óptima de 61%. Se consideró que en el agregado la combinación D4T-3TC-Indinavir no cumplía con los requisitos de eficacia.

Tabla No. 1.13
Regímenes que cumplen criterios de selección.

| Régimen | Eficacia | Intolerancia | Nivel evidencia | n * | Ref. |
|--|-----------|--------------|-----------------|------|----------------|
| AZT-3TC- Efavirenz | 64 – 74 % | 6 – 15% | I | 787 | 25,27,28,29 |
| Abac-3TC- Efavirenz | 66 – 90 % | 13 % | I | 1194 | 28,30,31 |
| D4T-3TC- Efavirenz | 70 – 84 % | 14 – 16 % | I | 682 | 32,33 |
| DDI-3TC- Efavirenz | 74 – 80 % | 0 – 10 % | I - II | 218 | 27,34,35,36 |
| N-N- Saquinavir- ritonavir ** | 62 – 71 % | 3 – 18 % | I | 451 | 37,38,39,40,41 |
| D4T-3TC- Lopinavir- ritonavir | 75 – 81 % | 0 – 3% | I | 377 | 42,43 |
| AZT-3TC- Atazanavir | 70 % | 6 % | I | 404 | 44 |
| Abac-3TC- Nelfinavir | 68 % | 5 % | I | 327 | 45 |
| AZT-3TC- Abacavir | 74 – 77 % | 10 – 19 % | I - II | 413 | 46,47 |
| Abac-3TC- Fosamprenavir | 66% | 5% | I | 166 | 145 |
| Abac-3TC- Fosamprenavir- ritonavir | 69% | 9% | I | 322 | 45 |

* n = número agregado de pacientes en estudios que cumplieron criterios de selección mencionados para cada régimen.

** Para saquinavir – ritonavir se agregaron los estudios por no consistencia en uso de nucleósidos. Algunos de los estudios eran en pacientes expuestos.

Es importante considerar los hallazgos de superioridad, inferioridad y equivalencia de ciertos regímenes frente a otros. El efavirenz ha mostrado superioridad a abacavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir-ritonavir, y saquinavir-ritonavir en ensayos clínicos controlados (47, 48, 49, 50, 51), y a nevirapina en estudios de cohorte (52, 53). El lopinavir-ritonavir ha mostrado superioridad a nelfinavir (43). Abacavir administrado una vez al día ha mostrado equivalencia a abacavir administrado dos veces al día (31). Lamivudina una vez al día ha mostrado equivalencia a lamivudina administrada dos veces al día (29). Atazanavir mostró equivalencia a efavirenz en un ensayo clínico controlado (44). Además, hay estudios que permiten considerar el uso de combinaciones alternativas para saquinavir, pudiendo usarse como 1.000 mg cada 12 horas en combinación con ritonavir 100 mg (38), o como 1.600 mg con 100 mg de ritonavir en una sola toma. Sin embargo, esta última combinación resultó inferior a efavirenz en un ensayo clínico, posiblemente como consecuencia de intolerancia mayor (49).

Hay que aclarar que algunos regímenes tienen consideraciones especiales, por contraindicaciones absolutas o relativas para su uso. El efavirenz no debe ser usado en el embarazo por su potencialidad mutagénica o en mujeres en edad reproductiva que no estén usando métodos efectivos de anticoncepción (54). La nevirapina debe evitarse en mujeres con recuento de CD4 superiores a 250 o en hombres con recuentos de CD4 superiores a 400 por la posibilidad de reacciones adversas severas (55).

Además debe tenerse en cuenta la posibilidad de comprometer regímenes posteriores, ya que la duración promedio de un régimen antirretroviral de primera vez es cercana a los dos años (16). Eso quiere decir que luego de aproximadamente dos años, cerca de la mitad de los pacientes van a modificar su tratamiento por razones de intolerancia o fracaso. Es claro que la posibilidad de éxito terapéutico es inferior en regímenes subsiguientes (ver Sección Sobre modificación de tratamiento), en parte por el surgimiento de resistencia viral que puede afectar de manera cruzada medicamentos que aún no

han sido empleados en el paciente. Por eso debe tenerse en cuenta la frecuencia de selección de mutantes virales resistentes. En la siguiente tabla se resume la frecuencia de selección de mutantes resistentes para los principales regímenes.

Tabla No.1.14
Frecuencia de fracaso virológico
y resistencias a regímenes de inicio.

| Régimen | Frecuen. fracaso virológico | Frecuencia resistencia a 3TC (M184) | Frecuencia resistencia Nucleósidos | Frecuencia resistencia ITRNN | Frecuencia resistencia IP | Nivel Evid. | Ref |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------|-------------|
| AZT-3TC-Ef | 9-10% | 24 – 28 % | 4 – 8 % | 40 – 53% | ----- | I | 2 9 |
| D4T-3TC-Ef | 16 % | 37 % | 8 % | 49 % | | | 3 2 |
| DDI-FTC*Ef | 13 % | 46 % | 8 % (solo K65) | 85 % | ----- | I | 5 6 |
| N-N-Saquinavir-rit | 10 % | 17 % | NM | ----- | 0% | I | 5 7 |
| D4T-3TC-Indinavir-rit | 14 % | 0% | 0% | ----- | 0% | I | 5 8 |
| D4T-3TC-Lopinavir-rit | 18 % | 41 % | NM | ----- | 0 % | I | 4 3 |
| Abac-3TC-Nelfinavir | 16% | 69% | 6% | ----- | 50% | I | 1 4 6 |
| Abac-3TC-Fosamprenavir-rit | 10% | 13% | 0% | ----- | 0% | I | 1 4 6 |

* Perfil de resistencia de FTC (emtricitabina) comparable a 3TC. NM: no menciona.

La frecuencia de resistencia es sobre el total de los que fracasan.

Finalmente, es importante considerar la conveniencia de cada régimen, expresada como número de tomas al día, número de unidades a ingerir por toma, y posibilidad de interferir con medicamentos o comida. Todo lo anterior se resume en la siguiente tabla.

Tabla No. 1.15
Análisis de conveniencia de regímenes antirretrovirales

| Régimen | Tomas /día | Unidades /día | Interacción con medicamentos | Interacción con comidas |
|--------------------------------------|------------|---------------|--|--|
| AZT (o D4T) - 3TC-Efavirenz | 2 | 5-7 | Intermedias | Relevante (efavirenz con estómago vacío) |
| AZT (o D4T) - 3TC-Nevirapina | 2 | 6-8 | Pocas | No relevante |
| AZT (o D4T) - 3TC-Indinavir-rit | 2 | 8-10 | Muchas | No relevante |
| AZT (o D4T) - 3TC-Saquinavir-rit | 2 | 16-18 | Muchas | No relevante |
| AZT (o D4T) - 3TC-Atazanavir | 2 | 6-8 | Muchas | Relevante (ataz. con comida) |
| AZT (o D4T) - 3TC-Atazanavir-r | 2 | 7-9 | Muchas (recordar interacción con antiácidos) | Relevante (ataz. con comida) |
| AZT (o D4T) - 3TC-Lopinavir-r | 2 | 8-10 | Muchas | Relevante (Lopinavir con comida) |
| AZT (o D4T) - 3TC-Fosamprenavir | 2 | 6-8 | Muchas | No relevante |
| AZT (o D4T) - 3TC-Fosamprenavir-r | 2 | 6-8 | Muchas | No relevante |
| DDI-3TC-Efavirenz | 1 | 4-6 | Intermedias (DDI con ribavirina y tenofovir) | Relevante (DDI-efav. estom. vacío) |
| DDI-3TC-Nevirapina | 2 | 5 | Intermedias (DDI con ribavirina y tenofovir) | Relevante (DDI estómago vacío) |
| DDI-3TC-Indinavir-rit | 2 | 9 | Intermedias (DDI con ribavirina y tenofovir) | Relevante (DDI estómago vacío) |
| DDI-3TC-Saquinavir-rit | 2 | 15 | Intermedias (DDI con ribavirina y tenofovir) | Relevante (DDI estómago vacío) |
| DDI-3TC-Atazanavir | 2 | 5 | Muchas (recordar interacción con antiácidos) | Relevante (DDI estómago vacío, ataz con comida) |
| DDI-3TC-Atazanavir-r | 2 | 6 | Muchas (recordar interacción con antiácidos) | Relevante (DDI estómago vacío, ataz con comida) |
| DDI-3TC-Lopinavir-r | 2 | 9 | Muchas | Relevante (DDI-estom. vacío, lopinavir con comida) |
| DDI-3TC-Fosamprenavir | 2 | 7 | Muchas | Relevante (DDI estómago vacío) |
| DDI-3TC-Fosamprenavir-r | 1 | 7 | Muchas | Relevante (DDI estómago vacío) |
| Abacavir-3TC-Efavirenz | 1 o 2 | 5-7 | Intermedias | Relevante (efavirenz con estómago vacío) |
| Abacavir-3TC-Nevirapina | 2 | 6 | Pocas | No relevante |
| Abacavir-3TC-Indinavir-rit | 2 | 10 | Muchas | No relevante |

| Régimen | Tomas /día | Unidades /día | Interacción con medicamentos | Interacción con comidas |
|------------------------------|------------|---------------|--|-----------------------------------|
| Abacavir-3TC-Saquinavir-rit | 2 | 16 | Muchas | No relevante |
| Abacavir-3TC-Atazanavir | 1 o 2 | 6 | Muchas (recordar interacción con antiácidos) | Relevante (ataz. con comida) |
| Abacavir-3TC-Atazanavir-r | 1 o 2 | 7 | Muchas (recordar interacción con antiácidos) | Relevante (ataz. con comida) |
| Abacavir-3TC-Lopinavir-r | 2 | 10 | Muchas | Relevante (Lopinavir con comida) |
| Abacavir-3TC-Nelfinavir | 2 | 14 | Muchas | Relevante (Nelfinavir con comida) |
| Abacavir-3TC-Fosamprenavir | 2 | 8 | Muchas | No relevante |
| Abacavir-3TC-Fosamprenavir-r | 1 o 2 | 8 | Muchas | No relevante |
| Abacavir-AZT-3TC | 2 | 2 | Pocas | No relevante |

La frecuencia y dosis recomendadas de antirretrovirales se resumen en la siguiente tabla:

Tabla No. 1.16

Posología de regímenes antirretrovirales principales

| Régimen Antirretroviral | Medicamento | Dosificación | Frecuencia |
|---------------------------------------|-------------|--------------|------------|
| AZT-3TC-Efavirenz | AZT | 300 mg | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Efavirenz | 600 mg | QD |
| DDI* – 3TC - Efavirenz | DDI | 400 mg | QD |
| | 3TC | 300 mg | QD |
| | Efavirenz | 600 mg | QD |
| Abacavir – 3TC - Efavirenz | Abacavir | 600 mg | QD |
| | 3TC | 300 mg | QD |
| | Efavirenz | 600 mg | QD |
| DDI* – 3TC – Lopinavir-Ritonavir | DDI | 400 mg | QD |
| | 3TC | 300 mg | QD |
| | Lop-rit | 800-200mg | QD |
| Abacavir – 3TC – Lopinavir-Ritonavir | Abacavir | 600 mg | QD |
| | 3TC | 300 mg | QD |
| | Lop-rit | 800-200 mg | QD |
| DDI* – 3TC – Saquinavir-Ritonavir | DDI | 400 mg | QD |
| | 3TC | 300 mg | QD |
| | Saquinavir | 1000 mg | QD |
| Abacavir – 3TC – Saquinavir-Ritonavir | Ritonavir | 100 mg | QD |
| | Abacavir | 600 mg | QD |
| | 3TC | 300 mg | QD |

| Régimen Antirretroviral | Medicamento | Dosificación | Frecuencia |
|--|---------------|--------------|------------|
| | Saquinavir | 1000 mg | QD |
| | Ritonavir | 100 mg | QD |
| Abacavir – 3TC - Atazanavir | Abacavir | 600 mg | QD |
| | 3TC | 300 mg | QD |
| | Atazanavir | 400 mg | QD |
| Abacavir – 3TC – Atazanavir/Ritonavir | Abacavir | 600 mg | QD |
| | 3TC | 300 mg | QD |
| | Atazanavir | 300 mg | QD |
| | Ritonavir | 100 mg | QD |
| DDI* – 3TC – Fosamprenavir-Ritonavir | DDI | 400 mg | QD |
| | 3TC | 300 mg | QD |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | QD |
| | Ritonavir | 200 mg | QD |
| Abacavir – 3TC – Fosamprenavir-Ritonavir | Abacavir | 600 mg | QD |
| | 3TC | 300 mg | QD |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | QD |
| | Ritonavir | 200 mg | QD |
| AZT – 3TC – Nevirapina | AZT | 300 mg | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Nevirapina** | 200 mg | BID* |
| AZT – 3TC – Lopinavir-Ritonavir | AZT | 300 mg | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Lop-nit | 400-100 mg | BID |
| AZT – 3TC - Atazanavir | AZT | 300 mg | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Atazanavir | 400 mg | QD |
| AZT – 3TC – Atazanavir/Ritonavir | AZT | 300 mg | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Atazanavir | 300 mg | QD |
| | Ritonavir | 100 mg | QD |
| AZT – 3TC – Saquinavir/Ritonavir | AZT | 300 mg | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Saquinavir*** | 1.000 mg | BID |
| | Ritonavir*** | 100 mg | BID |
| AZT – 3TC – Fosamprenavir | AZT | 300 mg | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | BID |
| AZT – 3TC – Fosamprenavir/Ritonavir (1) | AZT | 300 mg | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 700 mg | BID |
| | Ritonavir | 100 mg | BID |
| AZT – 3TC – Fosamprenavir/Ritonavir (2) | AZT | 300 mg | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | QD |
| | Ritonavir | 200 mg | QD |
| AZT – 3TC - Nelfinavir | AZT | 300 mg | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Nelfinavir | 1250 mg | BID |
| D4T – 3TC – Efavirenz | D4T | 40 mg**** | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Efavirenz | 600 mg | QD |
| D4T – 3TC – Nevirapina | D4T | 40 mg**** | BID |

| Régimen Antirretroviral | Medicamento | Dosificación | Frecuencia |
|---|---------------|--------------|------------|
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Nevirapina** | 200 mg | BID* |
| D4T – 3TC – Lopinavir-Ritonavir | D4T | 40 mg **** | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Lop-rit | 400-100 mg | BID |
| D4T – 3TC - Atazanavir | D4T | 40 mg **** | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Atazanavir | 400 mg | QD |
| D4T – 3TC – Atazanavir/Ritonavir | D4T | 40 mg **** | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Atazanavir | 300 mg | QD |
| | Ritonavir | 100 mg | QD |
| D4T – 3TC – Saquinavir/Ritonavir | D4T | 40 mg **** | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Saquinavir** | 1000 mg | BID |
| | Ritonavir | 100 mg | BID |
| D4T – 3TC – Fosamprenavir | D4T | 40 mg **** | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | BID |
| D4T – 3TC – Fosamprenavir/Ritonavir (1) | D4T | 40 mg **** | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 700 mg | BID |
| | Ritonavir | 100 mg | BID |
| D4T – 3TC – Fosamprenavir/Ritonavir (2) | D4T | 40 mg **** | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | QD |
| | Ritonavir | 200 mg | QD |
| D4T – 3TC – Nelfinavir | D4T | 40 mg **** | BID |
| | 3TC | 150 mg | BID |
| | Nelfinavir | 1250 mg | BID |

* Presentación de cápsulas de liberación prolongada.

** La nevirapina debe ser iniciada con una dosis de 200 mg al día por 15 días, para después aumentar la dosis a 200 mg cada 12 horas si el paciente ha tolerado.

*** El saquinavir se puede administrar alternativamente 400 mg combinado con 400 mg de ritonavir dos veces al día, y en pacientes con dificultades de cumplimiento 1.600 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día.

**** La dosis de D4T debe ser de 30 mg cada doce horas en pacientes que pesen menos de 60 kilogramos.

(1) y (2): fosamprenavir combinado en pacientes no expuestos a inhibidores de proteasa puede ser dosificado sólo como 1.400 mg dos veces al día, o con ritonavir ya sea como 1.400 mg (con 200 mg de ritonavir) una vez al día, o como 700 mg (con 100 mg de ritonavir) dos veces al día.

2.3 Recomendaciones¹

a. Régimen preferido

AZT – 3TC – Efavirenz* (IA)

Regímenes alternativos – para usar según indicación

- I. En pacientes con anemia moderada o severa de base (hemoglobina menor de 10 mg/dL), se pueden utilizar los siguientes regímenes alternativos:
 - D4T + 3TC + efavirenz (IA): o
 - DDI* + 3TC + efavirenz (IB) o
 - Abacavir + 3TC + efavirenz (IA):

Esta última combinación también se puede utilizar en reemplazo de AZT – 3TC cuando el médico y el trabajador encargado del cumplimiento (TEC) determinen que el paciente, por su estilo de vida, requiere de un régimen de administración en sólo dos dosis al día.

El Efavirenz no se debe utilizar en mujer en edad reproductiva sin anticoncepción efectiva o si el paciente tiene enfermedad psiquiátrica. En estos casos los regímenes preferidos son:

2. AZT + 3TC + nevirapina (IA):
 - Usar en reemplazo de efavirenz si la paciente es una mujer en edad reproductiva, no utiliza anticoncepción efectiva, y tiene recuento de CD4 menor de 250.

1 Las consideraciones de costos y los análisis costo beneficio están contenidos en anexo independiente.

* La administración de una cápsula de 600 mg de efavirenz es preferible a tres cápsulas de 200 mg por conveniencia.

* Se recomienda únicamente el uso de la didanosina en cápsulas entéricas de 400 mg para administrar una vez al día por conveniencia, superior tolerancia y ventajas farmacocinéticas. No se recomienda el uso de didanosina de 100 mg.

* En pacientes con alergia a las sulfas el fosamprenavir debe ser utilizado con precaución por la posibilidad de alergia cruzada severa.

- Usar en reemplazo de Efavirenz en mujer embarazada si CD4 menor de 250.
- Usar en reemplazo de efavirenz en pacientes con enfermedad psiquiátrica, si es mujer y CD4 menor de 250, u hombre y CD4 menor de 400.

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

- Lopinavir-ritonavir
- Saquinavir-ritonavir
- Atazanavir +/- ritonavir
- Fosamprenavir* +/- ritonavir

3. Nelfinavir (IB):

- Usar en reemplazo de efavirenz en la mujer embarazada si el recuento de CD4 es mayor a 250.
- Se asocia a zidovudina + lamivudina con las mismas observaciones que en el ítem del efavirenz

2.4 Consideraciones adicionales para tener en cuenta antes de la iniciación de la terapia

Antes que el paciente inicie la toma de los medicamentos, debe evaluarse si está física y mentalmente listo para iniciar la terapia. El paciente debe tener un proceso educativo y de sensibilización sobre la importancia del cumplimiento de la terapia, los riesgos derivados del incumplimiento y la posibilidad de efectos adversos del tratamiento.

Un requisito fundamental para el éxito de la terapia antirretroviral es el cumplimiento por parte del paciente de las citas de consulta

externa. Por eso, se recomienda iniciar la terapia en la consulta externa y, únicamente de manera excepcional, en el paciente hospitalizado (III B).

3. Modificación de la terapia antirretroviral

Toxicidad y tolerancia

3.1 Marco general y justificación de la información necesaria

La mayoría de pacientes que inician terapia antirretroviral desarrollan efectos adversos. Muchos de estos efectos adversos son leves y el paciente es capaz de tolerarlos y adaptarse a ellos sin que afecte significativamente su estilo de vida. La minoría producen incapacidad funcional requiriendo intervención farmacológica o suspensión de la terapia. También, la minoría de los casos, la severidad de la reacción al tratamiento indica la suspensión del mismo. Es importante proveer al paciente de la información pertinente y de las ayudas farmacológicas necesarias en el momento en el que se le prescribe el tratamiento. En general, existen efectos adversos comunes a todos los medicamentos como son astenia, cefalea, dolores, malestar general, y disfunción gastrointestinal. Otros efectos adversos son más específicos para uno o pocos medicamentos. Algunos son efectos comunes a la clase farmacológica. La decisión de cuándo suspender un medicamento por efectos adversos depende más del criterio clínico que de la evidencia disponible. La evidencia científica permite hacerse una idea de cuando la severidad de un efecto adverso pone en peligro al paciente indicando la suspensión del mismo.

3.2 Presentación de la evidencia

Para cada régimen antirretroviral se tabuló información sobre toxicidad en una hoja de Microsoft Excel, donde se incluyeron los efectos adversos, su frecuencia y su nivel de severidad. Esa informa-

ción no se presenta detallada en esta guía por lo dispendioso y extenso que representaría su presentación. Es importante mencionar de manera referenciada, sin embargo, los siguientes puntos:

- La mayoría de pacientes que suspenden algún medicamento antirretroviral por intolerancia lo hacen durante las primeras semanas de tratamiento (25, 56)
- La estavudina es el principal antirretroviral asociado con lipotrofia (32, 59)
- La estavudina se asocia con aumento importante de triglicéridos (32, 54)
- La estavudina se ha asociado repetidamente con síndrome de hiperlactatemia (60, 61, 62)
- Cuando un paciente ha presentado presuntamente una reacción de hipersensibilidad a abacavir, no debe ser expuesto nuevamente al medicamento, ya que la reexposición se ha asociado con reacciones severas potencialmente fatales (63)
- La toxicidad hepática por nevirapina es especialmente peligrosa, con casos reportados de falla hepática y muerte (33, 64)
- Aunque el brote cutáneo es frecuente en pacientes expuestos a ITRNN, en muchos casos no requiere discontinuación del medicamento (25, 65)
- Los antihistamínicos y corticoides no parecen ser efectivos como profilaxis para evitar reacciones cutáneas a efavirenz y nevirapina (66, 67)
- Los antihistamínicos y/o corticoides han resultado anecdóticamente útiles para tratar las reacciones cutáneas a efavirenz y nevirapina (36)
- La elevación severa de las transaminasas asintomática no indica discontinuación de los antirretrovirales (sobre todo cuan-

- do se cree asociada a inhibidores de proteasa), ya que la mayoría de pacientes presentan mejoría o resolución de dicha anormalidad con la continuación del tratamiento (42, 68)
- El efecto del atazanavir sobre el perfil lipídico es claramente favorable comparado con otros inhibidores de proteasa y con efavirenz (44, 69)
 - La lipodistrofia asociada con inhibidores de proteasa puede mejorar *subjetivamente* hasta en el 50% de pacientes que los replazan con nevirapina (70)
 - La urolitiasis asociada a indinavir se presenta usualmente después de las 24 semanas de iniciado el tratamiento y con una frecuencia alta si el período de exposición es largo, con cifras de hasta 36% con seguimiento a 3 años. La urolitiasis no es una indicación absoluta de suspensión de indinavir, pero la frecuencia de repetición de litiasis en quienes ya han tenido un primer episodio es de hasta 60% (71)
 - Pacientes que se encuentran controlados con regímenes basados en inhibidores de proteasa que sustituyen el inhibidor de proteasa por abacavir, tienen un riesgo aumentado de fracaso virológico. Cuando se sustituye el inhibidor de proteasa por un ITRNN (efavirenz o nevirapina), no parece incrementarse el riesgo de fracaso virológico (72)
 - Personas con alergia a las sulfas pueden presentar alergia cruzada al fosamprenavir. Se recomienda en estos casos el uso de fosamprenavir con precaución*.

A continuación se presentan definiciones de las principales condiciones tóxicas a tener en cuenta. Algunas de las definiciones se basaron en la revisión de efectos adversos de la división de sida del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (DAIDS) (www.rcc.techresinntl.com), de diciembre de 2004:

* En pacientes con alergia a las sulfas el fosamprenavir debe ser utilizado con precaución por la posibilidad de alergia cruzada severa.

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

Anemia moderada o severa: hemoglobina menor de 10 g/dL o caída de la hemoglobina de más de 3.5 g/dL.

Neutropenia severa: conteo absoluto de neutrófilos menor de 500/mm³.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hiperbilirrubinemia intolerable: hiperbilirrubinemia indirecta por encima de 2.5 veces el límite normal superior y que el paciente no puede aceptar desde el punto de vista estético.

La siguiente tabla procura resumir los efectos adversos más importantes, su manejo farmacológico y no farmacológico, y el grado de severidad que indica su discontinuación.

Tabla No. 1-17
Efectos adversos ITRN.

| Antirretroviral | Efecto adverso | Manejo efecto adverso | Indicación suspensión |
|------------------------|--|--|---|
| ITRN (Todos) | Toxicidad mitocondrial (acidosis láctica y esteatohepatosis) – Efecto de clase | Suspensión tratamiento. Coenzima Q, Carnitina, riboflavina(?) (73). | Síndrome de hiperlactatemia |
| | Intolerancia gastrointestinal | Antieméticos (metoclopramida, prometazina), Antiácidos. | Intolerancia gastrointestinal refractaria. |
| AZT | Anemia y/o neutropenia | Eritropoyetina vs. Suspensión del medicamento. | Anemia moderada o severa, neutropenia severa sin otra explicación |
| | Cefalea, astenia, insomnio | Acetaminofén, AINES | Cefalea refractaria (descartar otras causas antes de atribuir a AZT) |
| D4T | Neuropatía | Amitriptilina, gabapentin vs. suspensión del tratamiento. | Neuropatía severa y refractaria |
| | Pancreatitis | Suspensión del tratamiento | Pancreatitis clínica |
| | Lipo-atrofia | Suspensión del tratamiento si es severa e intolerante. | Suspensión del tratamiento si es intolerante para paciente y es por lo menos moderada |
| | Hipertrigliceridemia | Dieta (recomendada por nutrición idealmente) y gemfibrozilo | Hipertrigliceridemia severa refractaria |
| DDI | Pancreatitis | Suspensión del tratamiento | Pancreatitis clínica |
| | Neuropatía | Amitriptilina, gabapentin vs. suspensión del tratamiento. | Neuropatía severa y refractaria |
| 3TC | Toxicidad mínima | --- | --- |
| Abacavir | Hipersensibilidad | Suspensión del tratamiento, NO reiniciar. | Hipersensibilidad |

Tabla No. 1-18
Efectos adversos de los ITRNN.

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

Tabla No. 1-19
Efectos adversos asociados a inhibidores de proteasa.

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

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

3.3 Recomendaciones

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla No. 1.20
Recomendaciones de modificación de la terapia.

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

| Medicamento que se suspende por toxicidad | Indicación de suspensión (ver definiciones) | Medicamento recomendado para reemplazarlo | Grado de recomendación |
|---|--|---|-------------------------|
| Nevirapina | Brote cutáneo severo (sin compromiso hepático) Hepatitis clínica o hiperbilirrubinemia o elevación de transaminasas más de 2.5 veces, o brote cutáneo con compromiso hepático | Efavirenz Saquinavir-rit o Lopinavir-rit o Atazanavir +/- ritonavir (balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente) | III B |
| Efavirenz | Síntomas neuropsiquiátricos refractarios Brote cutáneo severo o hepatitis clínica | Nevirapina Saquinavir-rit o Lopinavir-rit o Atazanavir +/- ritonavir (balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente) | III B |
| IP | Hipercolesterolemia de riesgo refractaria a manejo médico, según riesgo cardiovascular Hiperglicemia moderada y refractaria Lipodistrofia intolerable | Atazanavir Efavirenz o nevirapina Nevirapina | IB IIB IB |
| Indinavir-ritonavir | Neuritis o Urolitiasis o intolerancia gastrointestinal o alteraciones cutáneas o mucosas intolerables | Efavirenz-nevirapina (si no exp a ITRNN) o Saquinavir-ritonavir o Lopinavir-rit o Atazanavir +/- ritonavir (balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente) | IIIB |
| Saquinavir-ritonavir | Intolerancia por parte del paciente | Efavirenz o nevirapina (si no exp a ITRNN) o Lopinavir-ritonavir o Atazanavir +/- ritonavir | IIIB |
| Lopinavir-ritonavir | Intolerancia gastrointestinal | Efavirenz o nevirapina (si no exp a ITRNN) o Fosamprenavir +/- ritonavir o Saquinavir-ritonavir o Atazanavir +/- ritonavir (balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente) | IIIB |

| Medicamento que se suspende por toxicidad | Indicación de suspensión (ver definiciones) | Medicamento recomendado para reemplazarlo | Grado de recomendación |
|---|---|--|------------------------|
| Neftinavir | Intolerancia gastrointestinal | Efavirenz o nevirapina (si no exp a ITRNN) o Fosamprenavir +/- ritonavir o Saquinavir-ritonavir o Lopinavir-rit o Atazanavir +/- ritonavir (balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente). | IIIB |
| Atazanavir | Hiperbilirubinemia intolerable | Efavirenz o nevirapina (si no exp a ITRNN) o Fosamprenavir +/- ritonavir o Saquinavir-ritonavir o Lopinavir-rit (balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente). | IIIB |
| Fosamprenavir | Brote cutáneo severo | Efavirenz o nevirapina (si no exp a ITRNN) o Atazanavir +/- ritonavir o Saquinavir-ritonavir o Lopinavir-rit (balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente). | IIIB |

4. Fracaso terapéutico

4.1 Marco general y justificación de la información necesaria

Es intuitivo concluir que cuando un régimen no funciona debe ser cambiado. Para efectos de la recomendación de modificar la terapia, se definirá el fracaso terapéutico desde el punto de vista virológico únicamente. No se considerará dentro de la definición el fracaso inmunológico, ya que si un paciente tiene carga viral no detectable, aun con respuesta inmunológica inadecuada, es altamente improbable que modificando la terapia ocurra reconstitución inmune (con la excepción de cuando se usa la combinación de DDI y tenofovir (74), que a ciertas dosis produce una respuesta inmunológica retardada o paradójica). Tampoco se considerará dentro de la definición el fracaso clínico, ya que pacientes con severa inmunosupresión de base pue-

den permanecer en riesgo de infecciones y tumores oportunistas a pesar de tener una buena respuesta a los medicamentos.

Se define como fracaso terapéutico cuando a pesar de un adecuado cumplimiento ($> 95\%$), una adecuada tolerancia y a pesar de no tener razones clínicas (síndrome de mala absorción) o farmacológicas (consideraciones relativas a los alimentos, toma de productos naturales y/o fármacos que interactúen con uno o más de los antirretrovirales) que puedan alterar la eficacia de los medicamentos, un paciente tiene:

- Dos cargas virales consecutivas por encima de 400 copias (29, 43, 56), después de seis meses de tratamiento
- Dos cargas virales consecutivas después de dos meses de iniciación del tratamiento, que no muestran una reducción de al menos dos logaritmos con respecto al nivel de base.

Es imperativo entonces, descartar respuesta subóptima secundaria a incumplimiento, intolerancia e interacciones farmacocinéticas, antes de decidir la modificación de un régimen antirretroviral por fracaso.

La información necesaria para decidir cómo modificar la terapia es aquella que nos indique las probabilidades de éxito de un nuevo régimen cuando otro ha fallado, y su toxicidad. Adicionalmente, es crucial la información acerca de cuándo se debe modificar la terapia.

4.2 Presentación de la evidencia

Se incluyeron en una base de datos de Microsoft Excel los estudios que describían porcentajes de éxito a regímenes usados en pacientes experimentados. La selección de regímenes se realizó considerando como favorables los que mostrarán una respuesta óptima al tratamiento de por lo menos 55% usando carga viral indetectable menor de 500, 400 ó 200, o de por lo menos 45% usando carga viral de 50 copias o menos. También se tuvo en cuenta la toxicidad y tolerancia, medida como porcentaje de suspensión por efectos adversos. Se utilizó como

punto de corte regímenes que reportarán una frecuencia de suspensión menor al 25%. Se excluyeron regímenes que evaluarán respuesta en pacientes que iniciaban con carga viral indetectable, aquellos que se usaban de segunda línea en pacientes tratados con monoterapia y aquellos con menos de 25 pacientes evaluados.

La siguiente tabla muestra los resultados del proceso de selección.

Tabla No. 1.21
Regímenes útiles en pacientes con fracaso terapéutico.

| Régimen | Fracaso | Efic. | Corte viral | Intoler. | n | Nivel evidencia | Ref. |
|--------------------------------|----------------------|-------|-------------|----------|-----|-----------------|------|
| AZT-3TC-Efavirenz | D4T-DDI-Nelfinavir | 61% | < 400 | 2% | 64 | I | 75 |
| N-N-Efavirenz | N-N | 60% | < 500 | 3% | 65 | I | 76 |
| N-N-Efavirenz-Nelfinavir | N-N | 74% | < 500 | 11% | 64 | I | 76 |
| N-N-Efavirenz-Indinavir | N-N | 60% | < 400 | 12% | 154 | I | 77 |
| N-N-Lopinavir(r)-Nevirapina | N-N-IP | 67% | < 400 | 5% | 36 | I | 78 |
| N-N-Indinavir | N-N | 77% | < 200 | 8% | 53 | I | 79 |
| N-N-Saquinavir-r | N-N | 77% | < 200 | 18% | 53 | I | 79 |
| N-N-Saquinavir-r | N-N | 71% | < 200 | 3% | 35 | I | 37 |
| D4T-3TC-Saquinavir-r | N-N-Nelfinavir | 65% | < 500 | 8% | 26 | II | 80 |
| AZT-3TC-Saquinavir-r* | N-N | 68% | < 200 | 18% | 22 | I | 40 |
| N-N-Indinavir-r | N-N-IP | 56% | < 400 | 11% | 63 | II | 81 |
| N-N-Nevirapina-Indinavir | N-N-Ampren, o Ampren | 59% | < 500 | 9% | 56 | I | 82 |
| N-N-Lopinavir(r) | N-N-?1IP | 61% | < 400 | 6% | 103 | I | 83 |
| N-N-Fosamprenavir-ritonavir ** | N-N-?1IP | 58% | < 400 | ? | 103 | I | 83 |
| Ten***-N-Lopinavir(r) | N-ITRNN-?2IP | 56% | < 400 | 3% | 123 | I | 84 |
| Ten***-N-Atazanavir-r | N-ITRNN-?2IP | 58% | < 400 | 3% | 120 | I | 84 |

N = inhibidor transcriptasa reversa nucleósido; NN = inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido; IP = inhibidor de proteasa; Ten = tenofovir.

* La dosis de Saquinavir-ritonavir fue de 400-400 dos veces al día, excepto en el último régimen que menciona la combinación, donde se dio 400-600.

Dosis de indinavir-ritonavir de 800-200mg cada doce horas.

** La dosis de fosamprenavir-ritonavir en este estudio fue de 700 mg de fosamprenavir con 100 mg de ritonavir *dos veces* al día.

*** Tenofovir no disponible en el mercado colombiano.

Es importante considerar también la probabilidad de que un segundo régimen tenga éxito según los perfiles de resistencia y la selección de mutantes del régimen que fracasa. Se recomienda revisar, entonces, las consideraciones de resistencia incluidas en la sección de iniciación de la terapia.

También se tuvieron en cuenta los resultados de estudios que evaluaron las tecnologías de detección de resistencia viral mediante ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con fracaso virológico en los que realizaron análisis multivariados buscando determinantes de respuesta favorable al tratamiento y estudios con probabilidad de éxito menor a los puntos de corte arriba mencionados pero que evaluaran adecuadamente el efecto de un antirretroviral comparado con placebo. Similarmente, se tuvieron en cuenta parámetros que en otros ensayos clínicos o estudios de cohorte hubieran mostrado consistentemente asociación con éxito en regímenes antirretrovirales en pacientes experimentados. Esta información se presenta en la siguiente tabla.

Tabla No. 1.22
Variables asociadas a éxito de régimen de rescate.

| Variables | Nivel de evidencia | Referencias |
|--|--------------------|--------------------|
| Asesoría de experto a partir de segundo fracaso | I | 85 |
| Inclusión de didanosina | I | 86, 87 |
| Inclusión de abacavir | I, II | 88, 89, 90, 91, 92 |
| Inclusión de tenofovir** | I | 92, 93, 94, 95 |
| Presencia de mutación 184 | II | 96, 97 |
| Mantener 3TC *** | I | 91 |
| Uso de efavirenz cuando no hay historia de exposición previa | I | 91 |
| Doble IP o IP-ritonavir | I | 98 |
| 3TC en falla de DDI o AZT | II | 99 |
| DDI en falla de 3TC o AZT | II | 99 |
| Carga viral < 1.000 en el momento del cambio | I, II | 88, 101, 102 |
| Carga viral < 5.000 en el momento del cambio | I | 91, 101 |
| Carga viral < 10.000 en el momento del cambio | I, II | 91, 101, 103 |
| Al menos 1 clase nueva | II | 104 |
| Al menos 2 medicinas nuevas | I, II | 88 |

* No disponible en el mercado colombiano.

** Excepto cuando abacavir hace parte del nuevo régimen (Nivel evidencia – ref).

Si el principal determinante de las complicaciones clínicas de la infección es el compromiso inmunológico, ¿qué tan importante es modificar el tratamiento cuando un paciente tiene carga viral detectable pero buena respuesta inmunológica? Las razones para buscar una supresión virológica como meta primaria se esgrimen en la sección de seguimiento del tratamiento. El principal inconveniente teórico de continuar un régimen que ha fracasado virológicamente pero no inmunológicamente, es la acumulación de resistencias que de manera predecible comprometen la posibilidad de éxito de regímenes posteriores (I05). Es recomendable entonces cambiar el tratamiento tempranamente, guiándose por los resultados de la carga viral.

Si el paciente ha fracasado virológicamente y no puede iniciar un nuevo esquema de manera inmediata, ¿debe continuarse el tratamiento que ha fracasado o es mejor suspenderlo? Por los beneficios inmunológicos que se ven aún en pacientes con cargas virales hasta de 10.000 copias (I03, I05, I06), es recomendable que el paciente continúe el tratamiento que ha fracasado (si lo tolera), hasta tener disponible el nuevo esquema.

4.3 Recomendaciones

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

La siguiente tabla resume las recomendaciones de modificación de la terapia antirretroviral aplicables únicamente al paciente con *primer fracaso terapéutico*.

Tabla No. 1-23
Recomendaciones de modificación de terapia antirretroviral
a pacientes con primer fracaso terapéutico

| Régimen que falla | Régimen de segunda línea | Grado de la recomendación |
|--|---|---------------------------|
| AZT (o D4T) + 3TC + Efavirenz (o Nevirapina) | Abacavir + DDI + (fosamprenavir +/- ritonavir o saquinavir-ritonavir o lopinavir-rit o atazanavir** +/- ritonavir) - balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente. | IIIB |
| AZT (o D4T) + 3TC + Inhibidor proteasa | Abacavir + DDI + efavirenz (o nevirapina) | IIIB |
| DDI + 3TC + Efavirenz (o Nevirapina) | AZT (o D4T)* + abacavir + (fosamprenavir +/- ritonavir o saquinavir-ritonavir o lopinavir-rit o atazanavir** +/- ritonavir) - balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente. | IIIB |
| DDI + 3TC + Inhibidor proteasa | AZT (o D4T)* + abacavir + efavirenz (o Nevirapina) | IIIB |
| DDI + D4T + Inhibidor de proteasa | 3TC + abacavir + efavirenz (o nevirapina) | IIIB |
| DDI + D4T + Efavirenz (o Nevirapina) | 3TC + abacavir + (fosamprenavir +/- ritonavir o saquinavir-ritonavir o lopinavir-rit o atazanavir +/- ritonavir) - balancear la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente. | IIIB |
| AZT- 3TC - Abacavir | 3TC + (D4T o DDI) + efavirenz (o nevirapina) + Lopinavir-rit (aumentar dosis de lopinavir-rit a cuatro cápsulas cada doce horas). | IIIC |

* Uso preferencial de AZT sobre D4T.

** Evite usar al mismo tiempo DDI que atazanavir (DDI debe administrarse en estómago vacío y atazanavir con comida). Similarmente, aunque menos preocupante, DDI y lopinavir.

Nunca cambie un solo antirretroviral en un régimen que está fracasando (IA).

No añada un antirretroviral a un régimen que ha tenido respuesta subóptima (IA). La única excepción es añadir ritonavir a un régimen basado en inhibidor de proteasa, en un paciente que tiene carga viral cercana a indetectable (IIIB)

Cuando un régimen esté fallando, cambie el régimen en su totalidad de ser posible o, de lo contrario, procure añadir 2 o más medicamentos a los que el paciente no haya tenido exposición (IA).

Procure iniciar el nuevo régimen antes de que la carga viral del paciente alcance más de 10.000 copias (IB).

Si el paciente no puede iniciar el nuevo régimen inmediatamente se diagnostica el fracaso terapéutico, continúe el régimen que está fracasando si el paciente lo tolera en lugar de suspender los medicamentos (IIB).

La siguiente tabla muestra la dosificación de los regímenes de segunda línea.

Tabla No. 1-24
Dosificación de los regímenes de segunda línea

| Régimen | Medicamento | Dosificación | Frecuencia |
|------------------------------------|---------------|--------------|------------|
| Abacavir-DDI-Efavirenz | Abacavir | 300 mg | BID |
| | DDI | 400 mg | QD |
| | Efavirenz | 600 mg | QD |
| Abacavir-DDI-Nevirapina | Abacavir | 300 mg | BID |
| | DDI | 400 mg | QD |
| | Nevirapina* | 200 mg | BID |
| Abacavir-DDI-Atazanavir**** | Abacavir | 300 mg | BID |
| | DDI | 400 mg | QD |
| | Atazanavir | 400 mg | QD |
| Abacavir-DDI-Atazanavir-rit**** | Abacavir | 300 mg | BID |
| | DDI | 400 mg | QD |
| | Atazanavir | 300 mg | QD |
| | Ritonavir | 100 mg | QD |
| Abacavir-DDI-Lopinavir-rit | Abacavir | 300 mg | BID |
| | DDI | 400 mg | QD |
| | Lopinavir-rit | 400-100 mg | BID |
| Abacavir-DDI-Saquinavir-rit | Abacavir | 300 mg | BID |
| | DDI | 400 mg | QD |
| | Saquinavir** | 1000 mg | BID |
| | Ritonavir | 100 mg | BID |
| Abacavir-DDI-Fosamprenavir | Abacavir | 300 mg | BID |
| | DDI | 400 mg | QD |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | BID |
| Abacavir-DDI-Fosamprenavir-rit (1) | Abacavir | 300 mg | BID |
| | DDI | 400 mg | QD |
| | Fosamprenavir | 700 mg | BID |
| | Ritonavir | 100 mg | BID |
| Abacavir-DDI-Fosamprenavir-rit (2) | Abacavir | 300 mg | BID |
| | DDI | 400 mg | QD |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | QD |
| | Ritonavir | 200 mg | QD |
| AZT-Abacavir-Efavirenz | AZT | 300 mg | BID |

| | | | |
|------------------------------------|---------------|------------|-----|
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Efavirenz | 600 mg | QD |
| AZT-Abacavir-Nevirapina | AZT | 300 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Nevirapina* | 200 mg | BID |
| AZT-Abacavir-Fosamprenavir | AZT | 300 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | BID |
| AZT-Abacavir-Fosamprenavir-rit (1) | AZT | 300 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 700 mg | BID |
| | Ritonavir | 100 mg | BID |
| AZT-Abacavir-Fosamprenavir-rit (2) | AZT | 300 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | QD |
| | Ritonavir | 200 mg | QD |
| AZT-Abacavir-Lopinavir-rit | AZT | 300 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Lopinavir-rit | 400-100 mg | BID |
| AZT-Abacavir-Saquinavir-rit | AZT | 300 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Saquinavir** | 1000 mg | BID |
| | Ritonavir | 100 mg | BID |
| AZT-Abacavir-Atazanavir | AZT | 300 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Atazanavir | 400 mg | QD |
| AZT-Abacavir-Atazanavir-rit | AZT | 300 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Atazanavir | 300 mg | QD |
| | Ritonavir | 100 mg | QD |
| D4T-Abacavir-Efavirenz | D4T | 40 mg *** | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Efavirenz | 600 mg | QD |
| D4T-Abacavir-Nevirapina | D4T | 40 mg *** | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Nevirapina* | 200 mg | BID |
| D4T-Abacavir-Fosamprenavir | D4T | 40 mg *** | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | BID |
| D4T-Abacavir-Fosamprenavir-rit (1) | D4T | 40 mg *** | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 700 mg | BID |
| | Ritonavir | 100 mg | BID |
| D4T-Abacavir-Fosamprenavir-rit (2) | D4T | 40 mg *** | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | QD |
| | Ritonavir | 200 mg | QD |
| D4T-Abacavir-Lopinavir-rit | D4T | 40 mg *** | QD |
| | Abacavir | 300 mg | BID |

| Régimen | Medicamento | Dosificación | Frecuencia |
|---------------------------------------|---------------|--------------|------------|
| | Lopinavir-rit | 400-100mg | BID |
| D4T-Abacavir-Saquinavir-rit | D4T | 40 mg *** | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Saquinavir** | 1000 mg | BID |
| | Ritonavir | 100 mg | BID |
| D4T-Abacavir-Atazanavir | D4T | 40 mg *** | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Atazanavir | 400 mg | QD |
| D4T-Abacavir-Atazanavir-rit | D4T | 40 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Atazanavir | 300 mg | QD |
| | Ritonavir | 100 mg | QD |
| 3TC-Abacavir-Efavirenz | 3TC | 150 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Efavirenz | 600 mg | QD |
| 3TC-Abacavir-Nevirapina | 3TC | 150 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Nevirapina* | 200 mg | BID |
| 3TC-Abacavir-Fosamprenavir | 3TC | 150 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | BID |
| 3TC-Abacavir-Fosamprenavir-rit (1) | 3TC | 150 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 700 mg | BID |
| | Ritonavir | 100 mg | BID |
| 3TC-Abacavir-Fosamprenavir-rit (2) | 3TC | 150 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Fosamprenavir | 1400 mg | QD |
| | Ritonavir | 200 mg | QD |
| 3TC-Abacavir-Lopinavir-rit | 3TC | 150 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Lopinavir-rit | 400-100 mg | BID |
| 3TC-Abacavir-Saquinavir-rit | 3TC | 150 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Saquinavir** | 1000 mg | BID |
| | Ritonavir | 100 mg | BID |
| 3TC-Abacavir-Atazanavir | 3TC | 150 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Atazanavir | 400 mg | QD |
| 3TC-Abacavir-Atazanavir-rit | 3TC | 150 mg | BID |
| | Abacavir | 300 mg | BID |
| | Atazanavir | 300 mg | QD |
| | Ritonavir | 100 mg | QD |
| 3TC - D4T - Efavirenz - Lopinavir-rit | 3TC | 150 mg | BID |
| | D4T | 40 mg *** | BID |
| | Efavirenz | 600 mg | QD |
| | Lopinavir-rit | 533-133 mg | BID |
| 3TC - DDI - Efavirenz - Lopinavir-rit | 3TC | 150 mg | BID |
| | DDI | 400 mg | QD |

| Régimen | Medicamento | Dosificación | Frecuencia |
|--|---------------|--------------|------------|
| | Efavirenz | 600 mg | QD |
| | Lopinavir-rit | 533-133 mg | BID |
| 3TC - D4T - Nevirapina - Lopinavir-rit | 3TC | 150 mg | BID |
| | D4T | 40 mg *** | BID |
| | Nevirapina* | 200 mg | BID |
| | Lopinavir-rit | 533-133 mg | BID |
| 3TC - DDI - Nevirapina - Lopinavir-rit | 3TC | 150 mg | BID |
| | DDI | 400 mg | QD |
| | Nevirapina | 200 mg | BID |
| | Lopinavir-rit | 533-133 mg | BID |

- * La nevirapina debe ser iniciada a una dosis de 200 mg al día por 15 días para después aumentar la dosis a 200 mg cada doce horas si el paciente ha tolerado.
- ** El saquinavir se puede administrar alternativamente 400 mg combinado con 400 mg de ritonavir dos veces al día, y en pacientes con dificultades de cumplimiento 1.600 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día.
- *** La dosis de D4T debe ser de 30 mg cada doce horas en pacientes que pesen menos de 60 kilogramos.
- **** Aunque el atazanavir y DDI se administran ambos una vez al día *no deben ser administrados al mismo tiempo*.

5. Uso de pruebas de genotipificación

5.1 Marco general y justificación de la información necesaria

Las pruebas de genotipificación han tenido gran auge para guiar la modificación de la terapia posterior a fracaso terapéutico. Sin embargo estas pruebas requieren de tecnología avanzada, no fácilmente disponible, y son extremadamente costosas. En nuestro medio existen pocos laboratorios que ofrezcan de manera confiable las pruebas de genotipificación. En países con recursos limitados, el beneficio terapéutico de las pruebas de genotipificación debe balancearse contra su costo. Revisaremos a continuación la evidencia referente al beneficio terapéutico de las pruebas de genotipificación y su costo-efectividad. Se menciona también el costo aproximado de estas pruebas en nuestro medio.

5.2 Presentación de la evidencia

La siguiente tabla resume evidencia derivada de ensayos clínicos y meta-análisis que evaluaron la utilidad de las pruebas de genotipificación.

Tabla No. 1.25**Evidencia acerca de la repercusión de las pruebas de genotipificación en la respuesta virológica de pacientes en esquemas de rescate**

| Tipo de estudio | Número de pacientes | Genotipificación útil (SI-NO) | Nivel de evidencia | Referencia |
|----------------------------|---------------------|-------------------------------|--------------------|------------|
| Meta-análisis | No menciona* | SI | I | 107 |
| Meta-análisis | 2258 | SI | I | 108 |
| Ensayo clínico alatorizado | 108 | SI | I | 109 |
| Ensayo clínico alatorizado | 541 | SI | I | 91, 101 |
| Ensayo clínico alatorizado | 174 | SI | I | 110 |
| Ensayo clínico alatorizado | 153 | SI | I | 111 |
| Ensayo clínico alatorizado | 326 | SI | I | 85 |
| Ensayo clínico alatorizado | 450 | SI | I | 112 |

* Solamente abstract disponible.

En el estudio CPCRA (III) un experto asistió en la selección de los antirretrovirales y la interpretación del genotipo. El estudio HAVANA (85) encontró evidencia a favor del uso de consejería de un experto para la toma de la decisión del tratamiento, evidente a partir del segundo fracaso terapéutico.

La utilidad de la prueba de resistencia viral de genotipificación en pacientes con primer fracaso terapéutico es desconocida. Los ensayos clínicos que han comparado la prueba de genotipificación con el estándar de tratamiento han incluido pacientes con historia de uno o más fracasos virológicos. Si bien se estima que la frecuencia de respuesta óptima a los 3-6 meses mejora entre 12 y 18% al usar la prueba de genotipificación, no es claro si ese beneficio estimado es más real para pacientes con cierta historia de exposición a antirretrovirales. Es intuitivo pensar que los pacientes que más se benefician de una prueba de genotipificación son aquellos con una historia de exposición a antirretrovirales intermedia. Los pacientes con historia limitada de exposición teóricamente pueden tener una respuesta adecuada al tratamiento independientemente de que se use o no la prueba de genotipificación. Lo anterior se soporta con los hallazgos del estudio CERT (112), que

encontró que el uso de las pruebas de genotipificación podría ser útil en pacientes con exposición a 4 o más antirretrovirales pero no en aquellos con historia de exposición a menos de cuatro antirretrovirales. Usualmente, los pacientes con el primer fracaso terapéutico han recibido tres antirretrovirales únicamente y, por lo tanto, en ellos la utilidad de la prueba de genotipificación es dudosa. También es intuitivo pensar que pacientes con historia extensa de exposición antirretrovirales pueden no beneficiarse de la prueba de genotipificación, ya que con o sin dicha ayuda diagnóstica la respuesta virológica será limitada. Lo anterior encuentra sustento en varios estudios. En el estudio Argenta (110) se encontró mayor evidencia de beneficio con la prueba de genotipificación en los pacientes que habían fallado a uno o dos regímenes que en aquellos que habían fallado tres o más regímenes. En el estudio Havana (85), aunque el análisis multivariado encontró una mejor respuesta a las pruebas de genotipificación independiente de otras variables (número de fracasos previos y asesoría de experto), también se encontró que pacientes que fracasaban tres o más regímenes tenían una peor respuesta, independientemente de otras variables. Teniendo en cuenta todo lo anterior, es probable que el beneficio de la prueba de genotipificación se pueda focalizar en pacientes con cierta experiencia antirretroviral, pero idealmente no con experiencia excesiva. Ese grupo de pacientes parece ser el de aquellos pacientes con segundo fracaso virológico. En pacientes que tienen tres o más fracasos virológicos, la prueba de genotipificación puede aumentar en algo la baja probabilidad de alcanzar una respuesta virológica adecuada.

La siguiente tabla resume estudios de costo-efectividad de las pruebas de genotipificación y la región geográfica donde fueron realizados.

Tabla No. 1.26
Estudios de costo-efectividad de las pruebas de genotipificación

| Región geográfica | Aumento en expectativa de vida | Repercusión en costo | Nivel de evidencia | Referencia |
|-------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------|------------|
| Europa | 9 meses | \$ 16.406 euros | II | 113 |
| USA | 3 meses | US\$ 17 .900 x QALY | II | 114 |

5.3 Recomendaciones

No ordene pruebas de genotipificación en pacientes con problemas activos de incumplimiento, intolerancia o inconsistencia en la toma de medicamentos (III A).

Siempre confirme el fracaso virológico y la carga viral mayor a 1.000 copias antes de ordenar una prueba de genotipificación (II A).

La prueba de genotipificación debe realizarse en pacientes que se presentan con un *segundo o tercer fracaso terapéutico* previa autorización del experto en enfermedades infecciosas o VIH-sida (I B). La prueba de genotipificación debe interpretarse con la participación de un experto en enfermedades infecciosas o en VIH-sida (I B).

La conducta que se derive de la información de las pruebas de genotipificación debe ser siempre supervisada por un experto en enfermedades infecciosas o en VIH-sida (III A).

El paciente debe estar consumiendo el régimen que fracasa en el momento en que se le toma la muestra para la prueba de genotipificación o encontrarse aún dentro de las dos a cuatro semanas posteriores a su suspensión (II B).

6. Optimización del cumplimiento y Factores del paciente

6.1 Marco general y justificación de la información necesaria

El cumplimiento está claramente asociado con el éxito de la terapia. Existe evidencia derivada de ensayos clínicos y estudios de cohorte (nivel de evidencia I) que muestra una asociación directa entre cumplimiento y respuesta virológica óptima (43, 47, II5, II6, II7, II8). La siguiente tabla tomada de la referencia II5 ilustra lo mencionado:

Tabla No.1.27
Asociación entre cumplimiento y respuesta virológica.

| Cumplimiento con el tratamiento (N° dosis tomadas/N° dosis prescritas)% | Carga viral indetectable (< 400 copias) a los seis meses % |
|--|---|
| > 95 | 78 |
| 90 – 95 | 45 |
| 80 – 90 | 33 |
| 70 – 80 | 29 |
| < 70 | 18 |

La importancia del cumplimiento NO se limita al número de dosis. Existe evidencia (Nivel II) para decir que el cumplimiento con el horario es también determinante de la respuesta (I17). Adicionalmente, hay evidencia (Nivel II) que muestra una asociación entre incumplimiento y Selección de viriones resistentes (I19), lo cual permite afirmar que el cumplimiento es fundamental para el éxito del régimen que el paciente está usando pero también para la respuesta adecuada a regímenes posteriores.

Múltiples factores se consideran determinantes de cumplimiento: depresión (I20, I21), uso de alcohol y drogas psicoactivas (I20, I22, I23), edad joven (I18, I22), tener un hogar con muchos miembros (I24), sexo femenino (I23), conocimientos y nivel educativo limitado (I22, I24, I25), hogar inestable e indigencia (I26). Además, hay marcadores que permiten predecir el cumplimiento del paciente: el cumplimiento con las visitas a la consulta ambulatoria (I27), la capacidad del paciente de nombrar sus medicinas (I25), y el cumplimiento con pastillas placebo antes de la iniciación del tratamiento (I28).

Las causas directas más frecuentemente reportadas de incumplimiento son: olvido (I29, I30, I31), intolerancia a las medicinas por efectos adversos (I16, I23, I30, I31, I32, I33), interferencia de los alimentos con las medicinas (I31), no tener rutina ni horario en la toma del medicamento (I31), ocupación extrema (I30), viajes (I33), y dejar acabar las medicinas sin solicitarlas nuevamente a tiempo (I33).

La manera apropiada de cuantificar el cumplimiento es motivo de controversia. La más simple es basarse en el auto-reporte del paciente cuestionando el número de dosis que ha dejado de tomar en los últimos 3, 4, 7, ó 30 días (I29). Los ACTG (AIDS Clinical Trials Groups) utilizan en los ensayos clínicos un cuestionario de auto-reporte que ha sido modificado en la escala AMS (I30). Otros investigadores utilizan escalas y puntajes validados como el puntaje de Morisky (I29), el puntaje PMAQ (I34), y el puntaje SMAQ (I35). La forma más sofisticada de cuantificar el cumplimiento es un sistema electrónico denominado MEMS (Medication Event Monitoring System) que se activa cada vez que el contenedor de medicinas es abierto y registra el evento (I36, I37, I38, I43, I44).

Por la importancia que el cumplimiento tiene para el éxito de la terapia antirretroviral presente y futura, es altamente relevante incorporar al cuidado de los pacientes con VIH intervenciones que tengan un efecto positivo en su optimización. A continuación se presenta la evidencia disponible acerca de intervenciones dirigidas a mejorar el cumplimiento con el tratamiento.

6.2 Presentación de la evidencia

La siguiente tabla resume la evidencia disponible referente a intervenciones y acciones encaminadas a repercutir favorablemente en el cumplimiento con la terapia antirretroviral.

Tabla No. 1.28
Evaluación de intervenciones para mejorar el cumplimiento

| Intervención | Tipo de estudio | Número de pacientes | Población | Efecto cumpl. | Efecto virológico | Ref |
|---|-----------------------------|---------------------|----------------------------|---------------|-------------------|-----|
| Programa educativo multidisciplinario y entrega de ayudas (alarma y pastillero) | Ensayo clínico aleatorizado | 68 pacientes | En tratamiento | Significativo | No significativo | 129 |
| Intervención cognitivo-conductual | Ensayo clínico aleatorizado | 60 pacientes | En tratamiento con CV < 50 | Significativo | No significativo | 136 |

| | | | | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------|---|------------------|--------------------|-----|
| Tratamiento para abuso de drogas | Estudio Cohorte | 349 pacientes | Personas que usan drogas IV, 59% en tratamiento | No significativo | No significativo | 120 |
| Uso de buscapersonas que recordaba al paciente tiempo y acción | Ensayo clínico aleatorizado | 70 pacientes | En tratamiento con cumpl. < 90% | Significativo | No menciona | 137 |
| Educación | Ensayo clínico aleatorizado | 367 pacientes | En tratamiento | Significativo | No significativo | 118 |
| Educación con el curso modular THE (4 módulos) | Ensayo clínico aleatorizado | 195 pacientes | A iniciar | No significativo | No significativo | 138 |
| Terapia cognitiva-conductual y manejo de estrés (10 sesiones) | Ensayo clínico aleatorizado | 174 pacientes (mujeres) | En tratamiento | Significativo | Significativo | 130 |
| Programa cognitivo-conductual de auto-manejo de medicación | Ensayo clínico aleatorizado | 43 pacientes | A iniciar | Significativo | Significativo | 133 |
| Educación y consejería personalizada | Ensayo clínico aleatorizado | 244 pacientes | En tratamiento | Significativo | Significativo | 139 |
| Entrenamiento a base de pistas | Ensayo clínico aleatorizado | 55 pacientes | En tratamiento | Transitorio | No significativo | 140 |
| Intervención psico-educativa, cognitivo-conductual | Ensayo clínico aleatorizado | 116 pacientes | A iniciar | Significativo | Significativo | 141 |
| Consejería individual por farmacista sobre tratamiento y adecuación del mismo a estilo de vida | Ensayo clínico aleatorizado | 170 pacientes | ¿? | Significativo | Tendencia positiva | 142 |
| Intervención cognitiva-conductual y motivacional | Ensayo clínico aleatorizado | 230 pacientes | A iniciar | Significativo | Significativo | 143 |
| Manejador de medicamentos (trabajador de la salud que interviene usando el modelo psicológico cognitivo-conductual y motivacional y mantiene contacto con el paciente) | Ensayo clínico aleatorizado | 928 pacientes | A iniciar | Significativo | Tendencia | 144 |

| Intervención | Tipo de estudio | Número de pacientes | Población | Efecto cumpl. | Efecto virológico | Ref |
|--------------|-----------------------------|---------------------|-----------|------------------|-------------------|-----|
| Alarma | Ensayo clínico aleatorizado | 928 pacientes | A iniciar | No significativo | No significativo | 144 |

Como muestra la tabla, la intervención con mayor consistencia en la respuesta del cumplimiento con correlato virológico fue las que usó educación cognitiva-conductual basada en la teoría de la auto-eficacia. Además parece haber más consistencia en la respuesta cuando la intervención se inicia antes de empezar un nuevo régimen terapéutico. Otra intervención educativa efectiva fue la de un farmacista, en la que se educaba al paciente sobre el tratamiento, se diseñaba un plan de toma de medicinas adaptado al estilo de vida del paciente y permanecía accesible para resolver dudas. Los componentes comunes a las intervenciones que han mostrado éxito parecen ser: 1) Establecer el grado de preparación y disposición psicológica y física del paciente para iniciar la terapia. 2) Educación sobre el VIH, y la posibilidad de mejorar la calidad y cantidad de vida cumpliendo con la toma de las medicinas. 3) Educación sobre los medicamentos propiamente dichos, incluyendo interacciones con drogas y comidas, y efectos adversos. 4) Diseño de un horario que se ajuste al estilo de vida del paciente. 5) Personal de la salud disponible para resolver dudas. 6) Evaluación de barreras de cumplimiento en visitas de seguimiento y retroalimentación (si es posible usando algún tipo de incentivo) al paciente acerca de su desempeño en el cumplimiento. 7) Sesiones de refuerzo de dos a tres veces al año. El uso de recordadores (alarmas o buscapersonas) produjo efectos positivos en dos estudios pequeños y negativos en un estudio grande. Su eficacia no se puede soportar con evidencia, aunque intuitivamente sea posible que ayuden al paciente durante los primeros días del tratamiento.

6.3 Recomendaciones

- El programa debe incluir un profesional de la salud con entrenamiento en educación cognitivo-conductual basada en la

- teoría de autoeficacia para asesorar las actividades de optimización de cumplimiento (IB)
- El médico y el trabajador encargado de asesorar el cumplimiento (TEC) deben establecer el grado de preparación y disposición psicológica y física del paciente para iniciar la terapia antes de que se suministre la medicación (IIA)
 - El médico y TEC deben dar educación al paciente sobre el VIH y la posibilidad de mejorar la calidad y cantidad de vida cumpliendo con la toma de las medicinas (IIB)
 - El médico y el TEC deben educar al paciente sobre los medicamentos propiamente dichos, incluyendo interacciones con drogas y comidas, y efectos adversos (IIB)
 - El médico debe anticipar los efectos adversos más frecuentes y prescribir medicamentos para manejarlos (en caso de presentarse) por un período de 3 a 7 días (IIIC)
 - El TEC y el médico deben diseñar con el paciente un horario que se ajuste a su estilo de vida (IIA)
 - El TEC o su relevo debe estar disponible y accesible para resolver dudas que el paciente tenga acerca del tratamiento (IIB)
 - El médico y el TEC deben evaluar rutinariamente barreras de cumplimiento en visitas de seguimiento y deben proveer al paciente retroalimentación acerca de su desempeño (IIB)
 - El trabajador encargado de asesorar el cumplimiento (TEC) debe evaluar al paciente antes de iniciar el tratamiento (IIB)
 - Si el TEC considera que el paciente no está listo para iniciar la terapia o que la prescripción del médico no se ajusta al estilo de vida del paciente, el TEC está en capacidad de posponer la iniciación de la terapia, pero debe comunicarse con el médico en un plazo no mayor a una semana (IIIB)

- El TEC debe evaluar al paciente presencialmente entre los 10 y 15 días posteriores a la iniciación del tratamiento (IIB)
- Durante las primeras cuatro semanas del tratamiento, el TEC debe comunicarse con el paciente, de manera presencial o no presencial, al menos una vez por semana para evaluar el cumplimiento y las barreras (IIB)
- Las barreras detectadas deben discutirse con el médico tempranamente (durante el primer mes) para realizar las modificaciones a la terapia antirretroviral si es necesario (IIB)
- Se recomiendan por lo menos dos sesiones presenciales de refuerzo del cumplimiento al año, en el paciente que parece no tener barreras de cumplimiento. Las visitas deben hacerse con mayor frecuencia si se identifican barreras de cumplimiento (IIB)
- El uso de dispositivos de recordación es opcional (IIIC).

Referencias

1. Staszewski, S; Hill AM, Bartlett J; *et al.* 1997. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *Aids*; 11: 477-483.
2. Cozzi Lepri, A; Sabin, CA; Phillips, AN; Lee, CA; Pezzotti, P; and Rezza, G; 1998. The rate of CD4 decline as a determinant of progression to AIDS independent of the most recent CD4 count. The Italian Seroconversion Study. *Epidemiol Infect*; 121 (2): 369-76.
3. Sterling, TR; Chaisson, RE; and Moore, RD; HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *Aids*. 15 (17): 2251-7.
4. Shen, MC; Hu, FC; Lin, JS; Hsie, SW; Hung, CC; Chung, CY; 1998. Human immunodeficiency virus infection in hae-

- mophiliacs in Taiwan: the importance of CD4 lymphocyte count in the progression to acquired immunodeficiency syndrome. *Haemophilia*. 4 (2): 115-21.
5. Romeu, J; Balagué, M; Ruiz, L; *et al.* 1999. Short-term risk for AIDS-indicator diseases predicted by plasma HIV-I RNA and CD4 + lymphocytes. *Scan J Infect Dis*; 31: 37-42.
 6. Phillips, AN; Pezzotti, P; Lepri, AC; Rezza, G; CD4 lymphocyte count as a determinant of the time from HIV seroconversion to AIDS and death from AIDS: evidence from the Italian Seroconversion Study. *Aids*. 8 (9): 1299-305.
 7. Easterbrook, PJ; Goodall, RL; Babiker, AG; *et al.* 1999. Are HIV-infected patients with rapid CD4 cell decline a subgroup who benefit from early antiretroviral therapy?. *J Antimicrob Chemother*. 43 (3): 379-88.
 8. Cozzi Lepri, A; Phillips, AN; D'Arminio Monforte, A; *et al.* 2001. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the Icona study. *Aids*. 15 (8): 983-90.
 9. Ormaasen, V; Bruun, JN; Sandvik, L; Holberg-Petersen, M; Gaarder, PI; A search for optimal criteria in initiating antiretroviral therapy in chronic human immunodeficiency virus infection focusing on CD4 count and HIV RNA *Scan J Infect Dis*. 34,(12);,910-7.
 10. Anastos, K; Barrón, J; Miotti, P; *et al.* 2002. Risk of Progression to Aids and Death in Women Infected with HIV-I Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy at Different Stages of Disease. *Arch Intern Med*; 162: 1973-1980.
 11. Egger, M; May, M, Chene, G; *et al.* 2002. Prognosis of HIV-I-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* ; 360: 119-29.

12. Cascade Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *Aids* 2004; 18: 51-58.
13. Rizzardì, GP; Tambussi, G; Bart, PA; Chapuis, AG; Lazzarin, A; Pantaleo, G; 2000. Virological and immunological responses to HAART in asymptomatic therapy-naïve HIV-1-infected subjects according to CD4 cell count *Aids*; 14 (15): 2257-63.
14. Jacobson, LP; Li R; Margolick, JB; Rinaldo, CR; Detels, R; Munoz, A; 2002. Evaluation of the Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy in Persons with Human Immunodeficiency Virus using Biomarker-based Equivalence of Disease Progression. *Am J Epidemiol*; 155: 760-70.
15. Bartlett, J; Fath, M; DeMasi, R; Quinn, J; Herms, A; Rousseau, F; 2005. An Updated Meta-analysis of Triple Combination Therapy in Antiretroviral-naïve HIV-infected Adults. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, MA. Abstract 587.
16. Klein, MB; Willemot, P; Murphy, T; Lalonde, RG; 2004. The impact of highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *Aids*; 18 (14): 1895-904.
17. Boubaker, K; Flepp, M; Sudre, P; *et al.* 2001. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (11): 1931-7.
18. Joly, V; Flandre, P; Meiffredy, V; *et al.* 2002. Efficacy of Zidovudine Compared to Stavudine, Both in Combination with Lamivudine and Indinavir, in Human Immunodeficiency Virus-Infected Nucleoside-Experienced Patients with No Prior Exposure to Lamivudine, Stavudine, or Protease Inhibitors (Novavir Trial). *Antimicrob Agents Chemother*; 46 (6): 1906-13.

19. Gulick, RM; Mellors, JW; Havlir, D; *et al.* 1997. Treatment with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Prior Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*; 337: 734-9.
20. Gulick, RM; Mellors, JW; Havlir, D; *et al.* 2000. 3-year Suppression of HIV Viremia with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine. *Ann Intern Med*; 133: 35-39.
21. The Avanti Study group. Avanti 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus indinavir in HIV infected antiretroviral-naïve patients. *Aids* 2000; 14: 367-374.
22. Hirsh, M; Steigbigel, R; Staszewski, S; *et al.* A., 1999. Randomized, Controlled Trial of Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine in Adults with Advanced Human Immunodeficiency Virus Type I Infection and Prior Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*; 180: 659-65.
23. Eron, JJ; Murphy, RL; Peterson, D; *et al.* 2000. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-I infected individuals: Selection of thymidine analog regimen therapy (Start II). *Aids*; 14: 1601-1610.
24. Staszewski, S; Keiser, P; Montaner, J; *et al.* 2001. Abacavir-Lamivudine-Zidovudine vs Indinavir-Lamivudine-Zidovudine in Antiretroviral-Naïve HIV-Infected Adults A Randomized Equivalence Trial. *Jama*. 285: 1155-1163.
25. Staszewski, S; Morales-Ramirez, J; Tashima, KT; *et al.* 1999. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-I infection in adults. Study 006 Team. *N. Engl J .Med.* 341 (25): 1865-73.

26. Squires, KE; Gulick, R; Tebas, P, *et al.* 2000. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (Start I). *Aids*;14: 1591-1600.
27. Maggiolo, F; Ripamonti, D; Gregis, G; *et al.* 2003. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naive HIV-I-infected patients. *Antivir Ther.* 8 (4): 339-46.
28. DeJesus, E; Herrera, G; Teofilo, E; *et al.* 2003. Abacavir (300 mg) BID vs zidovudine (300 mg) BID in combination with lamivudine (150 mg) BID and efavirenz (600 mg) QD in HIV-I infected, antiretroviral-naive adults: CNA30024, 48-week final results. Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC Meeting; September 14-17; Chicago, Illinois. Abstract H-446.
29. DeJesus, E; McCarty, D; Farthing, CF; *et al.* 2004. Once-Daily versus Twice-Daily Lamivudine, in Combination with Zidovudine and Efavirenz, for the Treatment of Antiretroviral-Naive Adults with HIV Infection: A Randomized Equivalence Trial. *Clin Infect Dis*; 39: 411-8.
30. Bartlett, JA; Johnson, J; Herrera, G; Sosa, N; Rodriguez, AE; Shafer, MS; Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in Combination With Efavirenz (NNRTI), Amprenavir/Ritonavir (PI) or Stavudine (NRTI): ESS40001 (CLASS) Preliminary 48-Week Results. In: 14th International AIDS Conference 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuOrBI 189.
31. Gazzard, BG; DeJesus, E; Cahn, P; *et al.* 2003. Abacavir (ABC) once daily (OAD) plus lamivudine (3TC) OAD in combination with efavirenz (EFV) OAD is well-tolerated and effective in the treatment of antiretroviral therapy (ART) naive adults with HIV-I infection (Zodiac Study: CNA30021). Program

- and abstracts of the 43rd Annual ICAAC Meeting; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract I722b.
32. Gallant, JE; Staszewski, S; Pozniak, AL; *et al.* 2004. Efficacy and Safety of Tenofovir D.F. vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naïve Patients A 3-Year Randomized Trial. *Jama.* ; 292: 191-201.
 33. Van Leth, F; Phanuphak, P; Ruxrungtham, K; *et al.* 2004. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*; 363: 1253-63.
 34. Ward, D; Cohen, C; Keiser, P; *et al.* 2004. XV International Aids Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand. Abstract TuPeB4594.
 35. Maggiolo, F; Migliorino, M; Maserati, R; *et al.* 2001. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther*; 6 (4): 249-53.
 36. Landman, R; Shiemann, R; Thiam, S; *et al.* 2003. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-1-infected adults in Senegal. *Aids*; 17: 1017-1022.
 37. Cameron, DW; Japour, AJ; Xu, Y; *et al.* 1998. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *Aids*; 13: 213-224.
 38. Dragsted, UB; Gerstoft, J; Pedersen, C; *et al.* 2003. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCminI Trial. *J Infect Dis.* 188 (5): 635-42.
 39. Gisolf, EH; Jurriaans, S; Pelgrom, J; *et al.* 2000. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study compa-

ring treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. *Aids*; 14: 405-413.

40. Michelet, C; Ruffault, A; Sebillé, V; *et al.* 2001. Ritonavir-Saquinavir Dual Protease Inhibitor Compared to Ritonavir Alone in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother*; 45 (12): 3393-3402.
41. Gerstoft, J; Kirk, O; Pedersen, C; *et al.* 2003. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *Aids*; 17: 2045-2052.
42. Murphy, R.L; Brun, S; Hicks, C; *et al.* 2001. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results. *Aids* 15: 1-9.
43. Walmsley, S; Bernstein, B; King, M; *et al.* 2002. Lopinavir-Ritonavir Versus Nelfinavir for the Initial Treatment of HIV Infection. *N Engl J Med*; 346: 2039-46.
44. Squires, K; Lazzarin, A; Gatell, JM; *et al.* 2004. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 36: 1011-1019.
45. Gathe, JC; Ive, P; Wood, R; *et al.* 2004. Solo: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *Aids*; 18:1529-1537.
46. de Truchis, P; Force, G; Welker, Y; *et al.* 2002. Efficacy and Safety of a Quadruple Combination Combivir + Abacavir + Efavirenz Regimen in Antiretroviral Treatment-Naïve HIV-1-Infected Adults: La Francilienne. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 31(2): 178-82.

47. Gulick, RM; Ribaudó, HJ; Shikuma, CM; *et al.* 2004. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N. Engl J. Med.* 350 (18): 1850-61.
48. Albrecht, MA; Bosch, RJ; Hammer, SM; *et al.* 2001. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med*; 345(6): 398-407.
49. Montaner, JSG; Saag, M; Baryliski, C; *et al.* 2002. Focus Study: saquinavir Q.D. regimen versus efavirenz QD regimen: week 48 analysis in HIV-infected patients. 42nd ICAAC, San Diego, C.A., Poster HI67.
50. Bartlett, JA; Johnson, J; Herrera, G; Sosa, N; Rodríguez, AE; Shafer, MS; Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in Combination With Efavirenz (NNRTI), Amprenavir/Ritonavir (PI) or Stavudine (NRTI): ESS40001 (CLASS) Preliminary 48-Week Results. In: 14th International Aids Conference 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuOrBI 189.
51. Staszewski, S; Keiser, P; Montaner, J; *et al.* 2001. Abacavir-Lamivudine-Zidovudine vs Indinavir-Lamivudine-Zidovudine in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Adults A Randomized Equivalence Trial. *Jama.* 285: 1155-1163.
52. Cozzi-Lepri, A; Phillips, AN; d'Arminio Monforte, A; *et al.* 2002. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals study. *J Infect Dis*; 185: 1062-69.
53. Keiser, P; Nassar, N; White, C; Koen, G; Moreno, S; 2002. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive patients: a cohort study. *HIV Clin Trials*; 3: 296-303.
54. Fundaro, C; Genovese, O; Rendeli, C; *et al.* Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *Aids*; 16 (2): 299-300.

55. Baylor, MS; Johann-Liang, R; 2004. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 35(5): 538-9.
56. Saag, MS; Cahn, P; Raffi, F; *et al.* 2004. Efficacy and Safety of Emtricitabine vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naïve Patients A Randomized Trial. *Jama*; 292: 180-190.
57. Roge, BT; Barfod, TS; Kirk, O; *et al.* 2004. Resistance profiles and adherence at primary virological failure in three different highly active antiretroviral therapy regimens: analysis of failure rates in a randomized study. *HIV Medicine*. 5 (5): 344-51.
58. Young, B; Fischl, MA; Wilson, HM; *et al.* 2002. Open-label study of a twice-daily indinavir 800-mg/ritonavir 100-mg regimen in protease inhibitor-naïve HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 31 (5): 478-82.
59. Podzamczar, D; Ferrer, E; Sanchez, P; *et al.* 2005. A Randomized Comparison between Abacavir and Stavudine, both Combined with Lamivudin/Efavirenz, in Antiretroviral-naïve Patients: Final 96-Week Results of the ABCDE Study. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic infections, Boston, MA. Abstract 587.
60. Boubaker, K; Flepp, M; Sundre, P; *et al.* 2001. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss Cohort. *Clin Infect Dis*; 33 (11): 1931.
61. John, M; Moore, CB; Jamer, IR; 2001. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *Aids*; 15 (6): 717-23.
62. Gerard, Y; Maulin, L; Yazdanpanah, Y; *et al.* Symptomatic hyperlactatemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *Aids* 14 (17): 2723-30.

63. Staszewski, S; Keiser, P; Montaner, J; *et al.* 2001. Abacavir-Lamivudine-Zidovudine vs Indinavir-Lamivudine-Zidovudine in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Adults A Randomized Equivalence Trial. *Jama*. 285: 1155-1163.
64. Shanne, I; Mommeja-Marin, H; Bartlett, HJ; *et al.* 2005. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis*; 191 (6): 825-9.
65. Launay, O; Gerard, L; Morand-Joubert, L; *et al.* 2002. Nevirapine or Lamivudine plus Stavudine and Indinavir: Examples of 2-Class versus 3-Class Regimens for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Clin Infect Dis*; 35: 1096-105.
66. Antinori, A; Baldini, F; Girardi, E, *et al.* 2001. Female Sex and the use of anti-allergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. *Aids*; 15 (12): 1579-81.
67. Launay, O; Roudiere, L; Boukli, N; *et al.* 2004. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*; 38 (8): e66-72.
68. Benson, CA; Deeks, SG; Brun, SC; *et al.* 2002. Safety and Antiviral Activity at 48 Weeks of Lopinavir/Ritonavir plus Nevirapine and 2 Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Protease Inhibitor-Experienced Patients. *J Infect Dis*; 185: 599-607.
69. Murphy, RL; Sanne, I; Cahn, P; *et al.* 2003. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *Aids*; 17: 2603-2614.
70. Barreiro, P; Soriano, V; Blanco, F, *et al.* 2000. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-

infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *Aids*; 14: 807-812.

71. Gulick, RM; Mellors, JW; Havlir, D; *et al.* 2000. 3-year Suppression of HIV Viremia with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine. *Ann Intern Med*; 133: 35-39.
72. Bucher, H.C; Kofler, A; Nuesh, R; Young, J; Battegay, M; Opravil, M; 2003. Meta-analysis of randomized controlled trials of Simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *Aids*; 17: 2451-2459.
73. Falco. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 838-846.
74. Barrios, A; Rendon, A; Negrodo, E; *et al.* 2005. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *Aids*; 19 (6): 569-75.
75. Robbins, GK; De Gruttola, V; Shafer, RW; *et al.* 2003. Comparison of Sequential Three-Drug Regimen as Initial Therapy for HIV-1 Infection. *N. Engl J Med*; 349: 2293-2303.
76. Albrecht, MA; Bosch, RJ; Hammer, SM; *et al.* 2001. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med*; 345 (6): 398-407.
77. Haas, DW; Fessel, WJ; Delapenha, RA; *et al.* 2001. Therapy with Efavirenz plus Indinavir in Patients with Extensive Prior Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor Experience: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Infect Dis*; 183: 392-400.
78. Benson, CA; Deeks, SG; Brun, SC; *et al.* 2002. Safety and Antiviral Activity at 48 Weeks of Lopinavir/Ritonavir plus Nevirapine and 2 Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Protease Inhibitor-Experienced Patients. *J. Infect Dis*; 185:599-607.

79. Kirk, O; Katzenstein, TL; Gerstoft; *et al.* 1999, Combination therapy containing ritonavir plus saquinavir has superior short-term antiretroviral efficacy: a randomized trial. *Aids*; 13: F9-F16.
80. Tebas, P; Patick, AK; Kane, EM; *et al.* 1999. Virologic responses to a ritonavir-saquinavir containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *Aids*; 13: F23-F28.
81. Katner, HP; Paar, DP; Nadler, JP; *et al.* 2002. Open-Label Study of a Twice-Daily Indinavir 800-mg/Ritonavir 200-mg Regimen in HIV-Infected Adults Failing a Protease Inhibitor Regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 31 (5): 483-7.
82. Gulick, RM; Smeaton, LM; D'Aquila, RT, *et al.* 2001. Indinavir, Nevirapine, Stavudine, and Lamivudine for Human Immunodeficiency Virus-Infected, Amprenavir-Experienced Subjects: Aids Clinical Trials Group Protocol 373. *J Infect Dis* 2001; 183: 715-21.
83. Elston, RC; Yates, P; Tisdale, M; *et al.* GW433908 (908)/ritonavir (r): 48 week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. 15th IAC. Bangkok, 2004. Abstract MoOrBI055.
84. DeJesus, E; Grinsztejn, B; Rodriguez, C; *et al.* 2004. Efficacy of Atazanavir with Ritonavir or Saquinavir vs Lopinavir/Ritonavir in Patients Who Have Experienced Virologic Failure on Multiple HAART Regimens. 11th CROI, San Francisco, CA. Abstract 547.
85. Tural, C; Ruiz, L; Holtzer, C; *et al.* 2002. Clinical utility of HIV-I genotyping and expert advice: the Havana trial. *Aids*; 16: 209-218.
86. Molina, JM; Marcelin, AG; Pavie, J; *et al.* 2005. Didanosine in HIV-I-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*; 191(6): 840-7.

87. D'Aquila, RT; Johnson, VA; Wells, SE; *et al.* 1995. Zidovudine Resistance and HIV-I Disease Progression during Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med*; 122 (6): 401-8.
88. Cabrera, C; Cozzi-Lepri, A; Phillips, AN; *et al.* 2004. Baseline resistance and virological outcome in patients with virological failure who start a regimen containing abacavir: EuroSida study. *Antiviral Therapy*. 9 (5): 787-800.
89. Harrigan, PR; Stone, C; Griffin, P; *et al.* 2000. Resistance profile of the human immunodeficiency virus type I reverse transcriptase inhibitor abacavir (I592U89) after monotherapy and combination therapy. CNA200I Investigative Group. *J Infect Dis* 2000; 181 (3): 912-20.
90. Lanier, AR; Ait-Khaled, M; Scott, J; *et al.* 2004. Antiviral efficacy of abacavir in antiretroviral therapy-experienced adults harbouring HIV-I with specific patterns of resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Therapy*; 9 (1): 37-45.
91. Meynard, JL; Vray, M; Morand-Joubert, L; *et al.* 2002. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *Aids*; 16: 727-736.
92. Ruane, P; Luber, A; Gaultieret, C; *et al.* 2004. Efficacy of Trizivir (TZV) and Tenofovir (TDF) as HAART for HIV infected patients with current or underlying Reverse Transcriptase (RT) resistance. 15th IAC. Bangkok, Abstract TuPeB4600.
93. Margot, NA; Isaacson, E; McGowan, I; Cheng, A; Miller, MD; 2003. Extended Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Experienced HIV-I-Infected Patients: Genotypic, Phenotypic, and Rebound Analyses. *J. Acquir Immune Defic Syndr*; 33 (1): 15-21.
94. Schlooley, RT; Ruane, P; Myers, RA; *et al.* 2002. Tenofovir D.F. in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *Aids*; 16: 1257-1263.

95. Squires, K; Pozniak, AL; Pierone, G; *et al.* 2003. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Nucleoside-Resistant HIV-1 Infection A. Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 139: 313-320.
96. Whitcomb, JP; Parkin, NT; Chappay, C; Hellmann, NC; Pappas, CJ; 2003. Broad nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. *J. Infect Dis* 2003; 188 (7): 992-1000.
97. Miller, V; Sturmer, M; Staszewski, S; *et al.* 1998. The M184V mutation in HIV-1 reverse transcriptase (RT) conferring lamivudine resistance does not result in broad cross-resistance to nucleoside analogue RT inhibitors. *Aids*, 12: 705-712.
98. Hammer, SM; Vaida, F; Bennet, KK; *et al.* 2002. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. *Jama*; 288 (2): 169-80.
99. Collaborations of HIV Cohorts. Nucleoside analogue use before and during highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004; 190 (4): 675-87.
100. Kaufmann, GR; Khanna, N; Weber, R; *et al.* 2004. Long-term virological response to multiple sequential regimens of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Antiviral Therapy*; 9 (2): 263-74.
101. Vray, M; Meynard, JL; Dalban, C; *et al.* 2003. Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS 088). *Antiviral Therapy*; 8 (5): 427-34.
102. Bongiovanni, M; Bini, T; Adorni, F; *et al.* 2003. Virological success of lopinavir/ritonavir salvage regimen is affected by an increasing number of lopinavir/ritonavir-related mutations. *Antiviral Therapy*; 8,(3): 209-14.

- I03. Deeks, SG; Hecht, FM; Swanson, M; *et al.* 1999. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban Aids clinic: response to both initial and salvage therapy. *Aids*, 13: F35-F43.
- I04. Weidle, PJ; Lichtenstein, KA; Moorman, AC; *et al.* 2000. Factors associated with the successful modification of antiretroviral therapy. HIV Outpatient Study Investigations. *Aids*; 14 (5): 491-7.
- I05. Sufka, SA; Ferrari, G; Gryszowka, VE; *et al.* 2003. Prolonged CD4+ Cell/Virus Load Discordance during Treatment with Protease Inhibitor-Based Highly Active Antiretroviral Therapy: Immune Response and Viral Control. *J. Infect Dis*; 187: 1027-37.
- I06. Kim, S; Hughes, MD; Hammer, SM; *et al.* 2000. Both serum HIV type I RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict clinical outcome in HIV type I-infected subjects with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. Aids Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *Aids Research & Human Retroviruses*; 16 (7): 645-53.
- I07. Torre, D; Tambini, D; 2002. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-I infection: a meta-analysis study. *HIV Clin Trials*. 2002; 3 (1): 1-8.
- I08. Panidou, ET; Trikalinos, TA; Ioannidis, JPA; 2004. Limited benefit of antiretroviral resistance testing in treatment-experienced patients: a meta-analysis. *Aids*; 18: 2153-2161.
- I09. Clevenbergh, P; Durant, J; Halfon, P; *et al.* 2000. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antiviral Therapy*; 5 (1): 65-70.
- I10. Cingolani, A; Antinori, A; Rizzo, MG; *et al.* 2002. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in

- individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (Argentina). *Aids*, 16: 369-379.
- II1. Baxter, JD; Mayers, DL; Wentworth, DN; *et al.* 2000. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *Aids*; 14: F83-F93.
- II2. Wegner, SA; Wallace, MR; Aronson, NE; *et al.* 2004. Long-Term Efficacy of Routine Access to Antiretroviral-Resistance Testing in HIV Type I–Infected Patients: Results of the Clinical Efficacy of Resistance Testing Trial. *Clin Infect Dis*; 38: 723-30.
- II3. Corzillius, M; Muhlberger, N; Sroczynski, G; Jaeger, H; Wasem, J; Siebert, U; 2004. Cost effectiveness analysis of routine use of genotypic antiretroviral resistance testing after failure of antiretroviral treatment for HIV. *Antiviral Therapy* 2004; 9 (1): 27-36.
- II4. Weinstein, M; Goldie, SJ; Losina, E; *et al.* 2001. Use of Genotypic Resistance Testing To Guide HIV Therapy: Clinical Impact and Cost-Effectiveness. *Ann Intern Med*. 134: 440-450.
- II5. Paterson, DL; Swindells, S; Mohr, J; Brester, M; Vergis, EN; Squier, C, *et al.* 2000. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*; 133 (1): 21-30.
- II6. Ickovics, JR; Cameron, A; Zackin, R; *et al.* 2002. Consequences and determinants of adherence to antiretroviral medication: results from Adult Aids Clinical Trials Group protocol 370. *Antiviral Therapy*. 7 (3): 185-93.
- II7. Kaplan, A.H; Millar, LG; Hays, R; *et al.* Impact of Dose Timing, Adherence and Genotypic Sensitivity on Virologic Response to Haart: A Longitudinal Analysis. 42nd Meeting of IDSA, Boston, M.A., 2004. Abstract 907.

118. Goujard, C; Bernard, N; Soller, N; *et al.* 2003. Impact of a patient education program on adherence to HIV medication: a randomized clinical trial. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 34 (2): 191-4.
119. Sethi, AK; Celentano, DD; Gange, SJ; Moore, RD; Gallant, JE; 2003. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis*; 37: 1112-1118.
120. Palepu, A; Horton, NJ; Tibbetts, N; Meli, S; Samet, JH; 2004. Uptake and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected people with alcohol and other substance use problems: the impact of substance abuse treatment. *Addiction*; 99 (3): 361-6.
121. Amassari, A; Trotta, MP; Murri, R; *et al.* 2002. Correlates and Predictors of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy: Overview of Published Literature. *J. Acquir Immun Def Syndr*; 31: S123-7.
122. Hinkin, CH., Hardy, DJ; Mason, KI; *et al.* 2004. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *Aids*, 18 (suppl 1): S19-S25.
123. Berg, KM; Demas, PA; Howard, AA; *et al.* 2004. Gender Differences in Factors Associated with Adherence to Antiretroviral Therapy. *J Gen Intern Med*; 19:1111-7.
124. Wagner, GJ; 2002. Predictors of antiretroviral adherence as measured by self-report, electronic monitoring, and medication diaries. *Aids Patient Care & Stds.* 16 (12): 599-608.
125. Chesney, MA; 2000. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*; 30 Suppl: S171-6.
126. Murphy, R; Ferris, D; Wang, W; *et al.* Intensive Intervention and Ongoing Adherence Support Yields High Success

- Rate in Salvage ART. 42nd Annual Meeting of IDSA, Boston, MA. 2004. Abstract 893.
- I27. Lucas, GM; Chaisson, RE; Moore, RD; 1999. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med*; 131 (2): 81-7.
- I28. Wagner, G; 2003. Placebo practice trials: the best predictor of adherence readiness for HAART among drug users?. *HIV Clin Trials*; 4 (4): 269-81.
- I29. Levy, RW; Rayner, CR; Fairley, CK; *et al.* 2004. Multidisciplinary HIV adherence intervention: a randomized study. *Aids Patient Care & Stds.* 18 (12): 728-35.
- I30. Jones, DL; Ishii, M; LaPerriere, A; *et al.* Influencing medication adherence among women with Aids. *Aids Care* 2003; 15 (4): 463-74.
- I31. Adamian, MS; Golin, CE; Shain, LS; DeVellis, B; 2004. Brief motivational interviewing to improve adherence to antiretroviral therapy: development and qualitative pilot assessment of an intervention. *Aids Patient Care & Stds.* 18 (4): 229-38.
- I32. Duran, S; Spire, B; Raffi, F; *et al.* Self-reported symptoms alter initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001; 2 (1): 38-45.
- I33. Smith, S.R; Rublein, JC; Marcus, C; Brock, T.P; Chesney, MA; 2003. A medication self-management program to improve adherence to HIV therapy regimens. *Patient Education & Counseling.* 50 (2):187-99.
- I34. Duong, M; Pirota, L; Grappin, M; *et al.* 2001. Impact of antiretroviral regimen switches on adherence. *HIV Clinical Trials.* 3 (5): 355-60.

- I35. Knobel, H; Alonso, J; Casado, JL; *et al.* 2002. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the Geema Study. *Aids* 16: 605-613.
- I36. Weber, R; Christen, L; Christen, S; *et al.* 2004. Effect of individual cognitive behaviour intervention on adherence to antiretroviral therapy: prospective randomized trial. *Antiviral Therapy*; 9 (1): 85-95.
- I37. Safren, SA; Hendriksen, ES; Desousa, N; Boswell, SL; Mayer, KH; 2003. Use of an on-line pager system to increase adherence to antiretroviral medications. *Aids Care*; 15 (6): 787-93.
- I38. Rawlings, MK; Thompson, MA; Farthing, CF; *et al.* 2003. Impact of an educational program on efficacy and adherence with a twice-daily lamivudine/zidovudine/abacavir regimen in underrepresented HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 34 (2): 174-83.
- I39. Pradier, C; Bentz, L; Spire, B; *et al.* 2003. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clinical Trials*. 4 (2): 121-31.
- I40. Rigsby, MO; Rosen, MI; Beauvais, JE; *et al.* 2000. Cue-dose training with monetary reinforcement: pilot study of an antiretroviral adherence intervention. *Journal of General Internal Medicine*. 15 (12): 841-7.
- I41. Tundra, A; Fumaz, CR; Ferrer, MJ; *et al.* 2000. Prospective randomized two-Arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 25 (3): 221-8.

- I42. Knobel, H; Carmona, A; Lopez, JL; *et al.* 1999. Adherence to very active antiretroviral treatment: impact of individualized assessment. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 17 (2): 78-81.
- I43. Wagner, G; Kanouse, D; Millar, L; *et al.* 2005. Cognitive-behavioral Intervention to Enhance Adherence to ART: A Randomized Clinical Trial (CCTG 578). 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, MA. Abstract 614.
- I44. Mannheimer, S; Morse, E; Matts, J; *et al.* 2004. Sustained Benefit from a Long-term Antiretroviral (AR) Adherence Intervention: Results of a Large Randomized Clinical Trial (CPCRA 062). XV International AIDS Conference, Bangkok, Thailand. Abstract LbOrBI5.
- I45. Rodríguez-French, A; Boghossian, J; Gray, F; *et al.* 2003. The NEAT Study: A 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 35: 22-32.
- I46. MacManus, S; Yates, PJ; Elston, RC; *et al.* 2004. GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients: absence of protease resistance at 48 weeks. *Aids*, 18: 651-655.

F. Seguimiento del paciente infectado

1. Seguimiento clínico

1.1 Marco general y presentación de la evidencia

El clínico que evalúa al paciente con VIH debe estar siempre alerta a signos o síntomas que sugieran progresión de la enfermedad. Los pacientes pueden presentarse con síntomas o signos de inmunodeficiencia moderada (candidiasis, diarrea crónica, infecciones herpéticas frecuentes, desgaste, adenopatías inespecíficas) o inmunodeficiencia severa (infecciones o tumores oportunistas). Además de la evaluación clínica sistemática, el clínico y su equipo deben realizar un seguimiento integral en lo que tiene que ver con prevención secundaria, cumplimiento con el tratamiento, estado nutricional, estado de ánimo, uso de drogas y alcohol, y entorno social. Existe evidencia ya discutida que muestra una asociación estrecha entre el cumplimiento con la terapia y desenlaces de interés, y entre uso de drogas y alcohol o trastornos psico-emocionales con el cumplimiento. Igualmente, existe evidencia de que los problemas nutricionales son frecuentes en los pacientes con VIH y que el estado nutricional y la pérdida de peso son factores pronósticos en los pacientes infectados (1, 2, 3). Existe también evidencia que sugiere que la calidad de vida de los pacientes con VIH que tienen apoyo social importante (posibilidad de contar con personas para comunicarse y demostraciones de cariño y simpatía) es superior a la de aquellos que tienen un apoyo social pobre (4). La frecuencia de utilización de estos recursos dependerá del estadio clínico del paciente, de las condiciones presentes en evaluaciones previas y de si se encuentra o no recibiendo tratamiento antirretroviral.

1.2. Recomendaciones (Grado recomendaciones – III B)

La visita médica rutinaria de seguimiento debe hacerse en los pacientes en tratamiento y en los que no están recibiendo tratamiento y debe registrar:

1. Los síntomas referidos por el paciente.
2. Los medicamentos que toma,.
3. La historia de alergias.
4. Los signos vitales, el peso, una revisión mínima de sistemas (cavidad oral, adenopatías, auscultación pulmonar, abdomen, piel y faneras, sistema nervioso).
5. Periódicamente (cada seis meses) debe examinarse al paciente en busca de manifestaciones de enfermedades de transmisión sexual, ya que su detección y manejo oportunos son relevantes para la prevención de la transmisión del VIH.
6. Laboratorios recientes (incluidos fecha y resultado de la última carga viral si se ha hecho y recuento de CD4).
7. Un análisis o impresión diagnóstica.
8. Un plan claramente establecido.
9. La impresión del médico en lo referente a estado de ánimo, uso de alcohol y drogas, estado nutricional, comportamientos de riesgo y entorno social (familiar, laboral y otros).

En el paciente que se encuentra en tratamiento la visita de seguimiento debe además incluir:

1. Un registro cuantitativo del cumplimiento del tratamiento, ya sea el porcentaje basado en autorreporte o el puntaje o categoría derivado de las escalas internacionalmente validadas.
2. Un registro de tolerancia a las medicinas, con especificación de los efectos adversos en la historia clínica.

Mientras que el paciente asintomático que no está en tratamiento puede realizar estas visitas médicas cada seis meses, el paciente sintomático y/o en tratamiento debe realizarlas con mayor frecuencia.

El paciente que inicia tratamiento antirretroviral debe asistir a la consulta médica mensualmente por lo menos durante los primeros tres meses iniciales:

1. En el primer mes, el equipo de salud liderado por el médico, junto con el paciente, debe concentrarse en el cumplimiento del tratamiento y en el manejo y monitoreo de los eventos adversos.
2. Al final del segundo mes, el paciente debe asistir para tomarse el examen de carga viral (ver sección de seguimiento paraclínico) y para optimizar el cumplimiento y la tolerancia.
3. Una vez el resultado de la carga viral se encuentre disponible (cerca del final del tercer mes), debe asistir a la consulta para que el médico evalúe la respuesta al tratamiento. Al revisar los exámenes, el médico determina si la respuesta es adecuada o no. Si la respuesta es adecuada, el paciente puede volver tres meses después a realizarse la carga viral y el recuento de CD4 de control de seis meses y en las semanas siguientes debe visitar a su médico para la discusión de los resultados.

El paciente que se encuentra en tratamiento por más de seis meses y ha tenido una respuesta adecuada, puede visitar al médico cada tres meses por lo menos (puede ser más frecuente de acuerdo con el concepto del médico).

En la primera visita del semestre, el equipo médico-paciente debe concentrarse en:

1. El cumplimiento con la terapia.
2. La tolerancia a las medicinas.
3. Los comportamientos de riesgo.

4. El estado nutricional.
5. La funcionalidad social.
6. Opcional: revisión de algunos exámenes de laboratorio que sean necesarios.

En la segunda visita del semestre, el paciente debe traer los laboratorios de control terapéutico, es decir, la carga viral y el recuento de CD4. Según los resultados, la próxima visita se planea al mes siguiente, a los dos meses siguientes, o a los tres meses siguientes (ver Sección de seguimiento paraclínico).

El TEC debe asesorar el cumplimiento de los controles con los servicios de nutrición, sicología, odontología y trabajo social. Las visitas de cumplimiento pueden ser realizadas por cualquier trabajador de la salud con experiencia en educación de pacientes (enfermería, sicología, pedagogía, trabajo social), y deben seguir las recomendaciones estipuladas en la sección de cumplimiento. Las visitas a nutrición, odontología, sicología y trabajo social deben programarse según la necesidad. Si después de la valoración inicial por nutrición y sicología se detectan alteraciones nutricionales y/o psicológicas de base, los profesionales de nutrición, sicología y trabajo social deben programar el seguimiento del paciente. Si no existen alteraciones de base, entonces el paciente puede regresar según decisión del médico de acuerdo con el monitoreo que siempre se debe hacer de condiciones nutricionales (mediante el registro del peso e idealmente el índice de masa corporal), condiciones psicológicas (según monitoreo del estado de ánimo y de uso de alcohol y drogas) o sociales (persistencia de comportamientos de riesgo, inestabilidad familiar o laboral, dificultades de funcionamiento con el entorno en general).

Adicionalmente, el seguimiento clínico debe incluir la valoración por los médicos especialistas, según la necesidad determinada por el médico del programa.

2. Seguimiento de laboratorio

2.1 Marco general y justificación de la información necesaria

El paciente con VIH necesita ser seguido periódicamente con exámenes de laboratorio. La cantidad y frecuencia de los exámenes depende del estadio clínico del paciente, de sus comportamientos de riesgo y de si se encuentra o no recibiendo terapia antirretroviral. Desde el punto de vista práctico, el seguimiento de laboratorio se puede clasificar en aquel necesario para el paciente que no tiene sida y no requiere terapia antirretroviral, y aquel necesario para el paciente que requiere tratamiento antirretroviral. La evidencia existente debe ayudar a decidir cuáles son los exámenes relevantes y con qué frecuencia deben practicarse. De particular interés en esta sección es el describir la importancia de exámenes que requieren cierta complejidad tecnológica y económica como la carga viral y el recuento de linfocitos CD4. Si bien en los países desarrollados la carga viral es un examen rutinario y altamente recomendado en las guías de manejo, la Organización Mundial de la Salud no incluye la carga viral dentro de sus guías (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/arvrevisionsp). Los comportamientos de riesgo y las condiciones con alta prevalencia en pacientes con VIH indican la realización de pruebas para detectar dichas condiciones. En el paciente en tratamiento, además del seguimiento terapéutico, es necesario monitorizar algunos de los posibles efectos tóxicos de los antirretrovirales, especialmente aquellos que diagnosticándose tempranamente permiten tratamiento oportuno. Al finalizar esta sección se recomiendan los exámenes que se requieren para el seguimiento de laboratorio del paciente sin tratamiento, y aquellos que se requieren para el seguimiento de pacientes en tratamiento antirretroviral.

2.2 Presentación de la evidencia

La evidencia referente a condiciones prevalentes asociadas con comportamientos de riesgo se presenta en la sección de evaluación

inicial del paciente infectado. En general, las condiciones que según prevalencias son comunes en pacientes infectados con VIH requieren seguimiento periódicamente, sobre todo si el paciente continúa participando en actividades de riesgo.

La información referente al monitoreo de efectos tóxicos de los antirretrovirales se presenta de manera parcial en la sección de modificación de la terapia antirretroviral. La siguiente tabla resume el monitoreo paraclínico de efectos adversos.

Tabla No.1.29
Efectos adversos ITRN y monitoreo

| Antirretroviral | Efecto adverso | Monitoreo |
|-----------------|--|--|
| ITRN (Todos) | Toxicidad mitocondrial (acidosis láctica y esteatohepatosis) – Efecto de clase | Ante síntomas sugestivos de síndrome de hiperlactatemia únicamente y no de rutina, solicite transaminasas, fosfatasa alcalina, gases arteriales, lactato, y brecha aniónica. |
| | Intolerancia gastrointestinal | ---- |
| AZT | Anemia y/o neutropenia | Hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, luego cada tres meses por un año, y luego cada 6 meses. |
| | Cefalea, astenia, insomnio | ---- |
| D4T | Neuropatía | ---- |
| | Pancreatitis | Amilasa y lipasa únicamente si el paciente tiene cuadro clínico sugestivo de pancreatitis. |
| | Lipo-atrofia | ---- |
| | Hipertrigliceridemia | Perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento, a los seis meses de iniciado, y luego cada tres a doce meses. |
| DDI | Pancreatitis | Amilasa y lipasa únicamente si el paciente tiene cuadro clínico sugestivo de pancreatitis. |
| | Neuropatía | ---- |
| 3TC | Toxicidad mínima | ---- |
| Abacavir | Hipersensibilidad | ---- |

Tabla No. 1.30
Efectos adversos de los ITRNN y monitoreo

| Antirretroviral | Efecto adverso | Monitoreo |
|------------------------|-----------------------------|--|
| Nevirapina | Brote cutáneo | ---- |
| | Hepatitis | Transaminasas antes de iniciar el tratamiento, a las dos semanas, luego mensualmente en los cuatro primeros meses y luego cada seis meses. |
| Efavirenz | Brote cutáneo | ---- |
| | Hepatitis | Transaminasas antes de iniciar el tratamiento y si desarrolla síntomas sugestivos de hepatitis. |
| | Síntomas neuropsiquiátricos | ---- |

Tabla No. 1.31
Efectos adversos asociados a inhibidores de proteasa

| Antiretroviral | Efectos Adversos | Indicación suspensión |
|-----------------------|--|--|
| IP (Todos) | Hiperlipidemias, hiperglicemia | Perfil lipídico y glucosa antes de iniciar el tratamiento, a los 6 meses de iniciado, y luego cada tres a seis meses. |
| | Lipodistrofia | --- |
| | Posible riesgo incrementado de sangrado en hemofílicos | ---- |
| | Intolerancia gastrointestinal | ---- |
| | Transaminitis/hepatitis | Transaminasas antes de iniciar el tratamiento y si desarrolla síntomas sugestivos de hepatitis. |
| Indinavir | Nefritis intersticial | Creatinina antes de iniciar el tratamiento y cada seis meses. Si es anormal, solicitar parcial de orina. |
| | Urolitiasis | Únicamente en pacientes sintomáticos, realizar creatinina, parcial de orina +/- ecografía renal +/- Uro-TAC +/- urografía excretora. |
| | Xeroftalmia, xerosis, paroniquia. | ---- |
| | Hiperbilirrubinemia indirecta | ---- |
| Nelfinavir | Diarrea (10-30%) | ---- |

| | | |
|---------------|----------------------------|------|
| Saquinavir | Hipoglicemia en diabéticos | ---- |
| | Cefalea | ---- |
| Amprenavir | Brote cutáneo | ---- |
| | Parestesias | ---- |
| Lopinavir/rit | Diarrea | ---- |
| | Astenia | ---- |
| Fosamprenavir | Brote cutáneo | ---- |

Los dos parámetros paraclínicos más importantes para el seguimiento del paciente que recibe antirretrovirales son la carga viral y el recuento de CD4. El recuento de CD4 es igualmente importante en pacientes que no reciben terapia antirretroviral, ya que es el principal factor determinante de la iniciación del tratamiento y del riesgo de progresión a sida o muerte. El monitoreo de linfocitos CD4 se recomienda, entonces, tanto en pacientes que no han iniciado tratamiento como en pacientes que están recibiendo tratamiento.

En pacientes que no han iniciado antirretrovirales, la carga viral es útil para decidir la iniciación de antirretrovirales si el recuento de CD4 está entre 250 y 300, ya que una carga viral alta es determinante de progresión a sida o muerte y favorece la iniciación de la terapia. En pacientes con CD4 en este rango, es de utilidad realizar la carga viral cada seis meses, al mismo que tiempo que se hace el recuento de linfocitos CD4.

En pacientes con recuento de CD4 superior a 350 no hay clara indicación de realizar carga viral, ya que el riesgo de progresión a sida o muerte en el corto plazo es cercano a cero. En este grupo de pacientes la realización periódica del recuento de linfocitos CD4 está indicada para monitorizar el riesgo de infecciones oportunistas y para determinar el momento apropiado para iniciar terapia antirretroviral (ver sección de iniciación de la terapia para la presentación detallada de la evidencia).

La única diferencia real en el seguimiento paraclínico de pacientes en tratamiento y sin tratamiento es la necesidad de realizar periódicamente los exámenes de monitoreo de los efectos adversos de los antirretrovirales (mencionado arriba) y la carga viral. Evidencia amplia derivada de ensayos clínicos, meta-análisis, y estudios de cohortes (5-14) demuestra que la carga viral y el recuento de CD4 son buenas medidas sustitutas de progresión a sida y muerte en pacientes en tratamiento antirretroviral. Pacientes con mejor respuesta virológica y/o inmunológica tienen menor riesgo de progresión a sida. La carga viral y el CD4 también han mostrado asociación con calidad de vida: los pacientes con adecuada respuesta virológica y/o inmunológica tienen mejor calidad de vida (15).

Diferentes medidas virológicas se correlacionan con progresión a sida o muerte: la magnitud de la caída de la carga viral en las primeras 24 semanas, el nadir después de la caída, y el tiempo de duración de la respuesta virológica (16). Por eso, el alcanzar una carga viral baja y que esa carga viral permanezca baja son metas comúnmente usadas en la práctica cotidiana y en ensayos clínicos con medicamentos.

El control virológico tiene una asociación presuntamente causal con la reconstitución inmunológica, según un estudio de cohorte que mostró una relación dosis-respuesta entre la caída de la carga viral y la recuperación de linfocitos CD4 (17). La respuesta inmunológica se observa aun en pacientes sin supresión virológica completa, cuando los niveles de supresión están por lo menos 0.5 – 1 log por debajo del valor de carga viral de inicio (18, 19).

Si la carga viral es importante por su correlato clínico, ¿Cuál es el nivel de supresión virológica que debe alcanzarse?

Un subanálisis del ensayo clínico ACTG 175 mostró que pacientes con CD4 mayores de 200 y carga viral menor a 10.000 copias tenían un riesgo muy bajo de progresión a clínica (20). Una primera meta, entonces, es conseguir una carga viral menor de 10000 copias. ¿Existe un beneficio por debajo de 10.000 copias? Un subanálisis de 591 pacientes participantes en el ensayo clínico Delta muestra que

los eventos sida y muerte son menos frecuentes en pacientes que alcanzan cargas virales menores de 1000 copias (\log_3) que en aquellos con carga viral mayor (21). Estos datos son altamente sugestivos de que la carga viral debe disminuir por debajo de 1.000 copias, pero, ¿cuánto más por debajo? Un estudio observacional que evaluó 226 pacientes con viremia intermitente por encima de 400 con pacientes con viremia persistentemente por debajo de 400 y encontró que el riesgo de alcanzar cargas virales mayores de 1.000 era mayor en el grupo con viremia por encima de 400 (22). Extrapolando, entonces, parece recomendable alcanzar una viremia menor de 400. ¿Qué tanto por debajo de 400? Varios estudios han comparado la significancia de viremia entre 50 y 400 copias y tienden a coincidir en que la probabilidad de tener viremias persistentes por encima de 400 es menor en aquellos que suprimen la viremia por debajo de 50 que aquellos que suprimen la viremia con niveles entre 50 y 400 (23, 24). Adicionalmente, un estudio español sugiere que la frecuencia de selección de mutantes M184V es mayor en pacientes con viremia entre 50 y 400 que en aquellos con viremia por debajo de 50 (23). Todo lo anterior sugiere que la máxima supresión virológica se correlaciona con el mejor pronóstico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta también, la utilidad clínica más allá de la utilidad pronóstica. ¿Debe un clínico modificar el tratamiento de pacientes con viremias entre 50 y 400? Dos estudios de cohorte independientes, uno con 376 individuos y otro con 154, muestran que muchos de los pacientes con cargas virales entre 50 y 400 ó 500 tienen cargas virales subsiguientes por debajo de 50 (25, 26). En la primera cohorte, la probabilidad de tener la siguiente carga viral menor de 50 era de 42%, 12% y 4% cuando se evaluaban umbrales de 50, 200 y 500 copias. En la segunda cohorte, la probabilidad de tener la siguiente carga viral menor de 50 copias eran de 54% y la probabilidad de tener la siguiente carga viral por encima de 400 fue de solamente 8%. En comparación, de aquellos que tenían la carga viral mayor de 400, el 51% tuvo valores subsiguientes mayores a 400. Estos dos estudios sugieren que el punto de corte de 400 copias tiene mejor utilidad clínica para toma de decisiones. De hecho, en múltiples ensayos clíni-

cos recientes se define fracaso virológico como dos cargas virales consecutivas por encima de 400 copias.

Si la meta es alcanzar cargas virales por debajo del límite de detección, ¿qué tan rápido debe esperarse el alcance de esa meta? Un estudio de cohorte prospectiva evaluó la velocidad de caída de la carga viral de 118 pacientes que alcanzaban cargas virales menores de 50 (27). Concluyeron que la velocidad de caída de la carga viral cuando la respuesta virológica era adecuada era de 1 log al mes. Por lo tanto, es de esperar que la gran mayoría de pacientes que están respondiendo adecuadamente al tratamiento, alcancen una carga viral indetectable en un período de seis meses.

¿Es recomendable monitorizar la carga viral antes de los 6 meses de iniciado el tratamiento? Varios estudios indican que es altamente recomendable realizar una carga viral entre las semanas ocho y doce (segundo y tercer mes) después de iniciado el tratamiento (28, 29), ya que estos resultados son altamente predictivos de la respuesta a 24 y 48 semanas y permiten corregir tempranamente los problemas asociados con respuesta inadecuada como son la falta de cumplimiento o las interrupciones del tratamiento, interacciones medicamentosas y resistencia viral (22, 28).

Una vez el paciente ha alcanzado una meta virológica adecuada, ¿qué tan frecuentemente se debe monitorizar la carga viral? Un ensayo clínico evaluó la repercusión de la frecuencia de la realización de la carga viral (30). En 206 pacientes en terapia antirretroviral (por lo menos por cuatro semanas, menos del 10% eran naïve), un grupo fue asignado a monitoreo frecuente (cada dos meses) y otro a monitoreo infrecuente (cada 6 meses). Los médicos tratantes tomaban decisiones de modificaciones de la terapia a libertad. La respuesta virológica fue significativamente mejor en el grupo aleatorizado a carga viral frecuente, pero únicamente en los primeros ocho meses. No hubo diferencia significativa en el cambio de CD4, el cumplimiento con el tratamiento, ni en la frecuencia de eventos sida o muerte. La proporción de pacientes que alcanzó una carga viral indetectable fue significativamente mayor en el grupo monitorizado frecuente-

mente cuando se analizó la respuesta en los meses cuatro y ocho pero no en los meses dos, seis, diez y doce. El estudio sugiere que el monitoreo frecuente tiene una repercusión en la respuesta a la terapia. Sin embargo, deja muchos cuestionamientos. Primero, hubo una diferencia en la respuesta virológica entre los grupos desde el inicio, lo cual sugiere que algún factor diferente a la frecuencia de monitoreo influyó en esa respuesta inicial, y su efecto pudo permanecer de allí en adelante; de hecho, el tiempo promedio de iniciación de régimen nuevo fue de cero días en el grupo frecuente y de doce días en el grupo infrecuente, sin una explicación clara. Segundo, a pesar de ser pacientes a quienes se les modificó la terapia frecuentemente, no se realizó carga viral dos meses después de la iniciación de la misma; el impacto que esta medida podría haber tenido en el grupo infrecuente es desconocido. Tercero, el estudio se hizo en una población de pacientes altamente experimentados que iniciaron con carga viral mayor de 5.000 copias y que durante el período de seguimiento (12 meses) tuvieron modificaciones del tratamiento entre tres y cuatro veces. Por lo tanto, estos resultados no son extrapolables a pacientes con carga viral controlada y únicamente sugieren que en pacientes con cambios recientes en la terapia antirretroviral, el monitoreo debe hacerse de manera frecuente en los primeros meses del tratamiento.

¿Cuáles son los inconvenientes de que un paciente fracase virológicamente y que su ocurrencia no se detecte sino seis meses después? Es intuitivo temer que si un paciente tiene fracaso virológico que se detecta después del curso de seis meses, el virus puede acumular mutaciones de resistencia que comprometerían el éxito de regímenes posteriores. Dicho temor a la resistencia viral se soporta en estudios que muestran que la presencia de resistencia viral se asocia con progresión a sida y muerte (31). El riesgo de comprometer regímenes de rescate por no realizar la detección de la falla virológica durante un período de seis meses se puede evaluar teniendo en cuenta los estudios que evalúan los factores determinantes del éxito de los regímenes de rescate. Varios estudios indican de manera consistente que el riesgo de falla del régimen siguiente es mayor si la carga viral al iniciar dicho régimen está por encima de 10.000 copias (32, 33, 34). Adi-

cionalmente, por lo menos tres estudios independientes (33, 35, 36) sugieren que el éxito del régimen de rescate es superior cuando se inicia con una carga viral menor a 1.000 copias. En el estudio Narval (32, 33), la proporción de pacientes con carga viral indetectable en la terapia de salvamento fue alta y similar a la de pacientes no expuestos (61%) cuando se realizó el cambio de terapia cuando el paciente tenía carga viral menor de 1.000. Existe evidencia para decir, entonces, que para evitar comprometer regímenes de rescate, debe evitarse que el paciente inicie tratamiento con más de 1.000 copias idealmente y, definitivamente, con más de 10.000 copias.

¿Cuál es el tiempo requerido para que un paciente que tiene falla virológica tenga más de 1.000 copias o 10.000 copias a los seis meses? Según un estudio de cohorte hecho con 488 pacientes, la probabilidad es baja (37). En este estudio de cohorte europeo, pacientes con fracaso virológico que permanecieron con el mismo tratamiento a pesar de tener cargas virales entre 1.000 y 10.000 (\log_3 y \log_4), fueron evaluados para determinar la tasa de cambio mensual de carga viral y recuento de CD4, de acuerdo con mediciones que se hicieron en los 12 meses siguientes al fracaso. La tasa estimada de aumento de carga viral por mes fue de 0.024 \log_{10} copias/ml. En un tercio de los individuos la carga viral aumentó hasta 0.04 \log_{10} copias/ml, y en otro tercio aumentó más de 0.04 \log_{10} copias/ml. En cambio, los CD4 permanecieron estables. Según lo anterior, podemos calcular que si un paciente empieza a fracasar con un régimen con el que había tenido buena respuesta virológica (carga viral menor de 400 copias), permanecerá con una carga viral baja (inferior a 1000) por un período promedio de 16 meses. Si escogemos el tercio intermedio con una progresión de 0.04 \log_{10} al mes, estos individuos permanecerán nueve meses con carga viral inferior a 1.000. Finalmente, si escogemos el tercio que presentó una tasa superior a 0.04, y suponemos es de 0.06 \log_{10} copias al mes, estos individuos permanecerán con una carga viral inferior a 1.000 por 6 meses. Es improbable que un paciente que continúa tratamiento antirretroviral en presencia de falla virológica (carga viral > 400 copias) tenga una carga viral mayor a 1.000 copias y muy improbable que tenga carga viral supe-

rior a 10.000 copias antes de los seis meses. Lo anterior justifica la realización de cargas virales cada 6 meses en pacientes con respuesta óptima al tratamiento, definida como carga viral indetectable menor de 400 copias. Evidencia limitada pero más directa acerca de la posibilidad de resistencia en pacientes con cierto nivel de supresión pero que están fallando se deriva de un estudio pequeño que evaluó los cambios en la carga viral en solamente diez pacientes altamente experimentados con fracaso virológico a los cuales se les cambió el tratamiento basados en genotipo (38). cinco de los diez pacientes tuvieron una respuesta virológica importante con caída de la carga viral en promedio de 1.35log. Aunque ninguno de los pacientes logró supresión virológica completa (cargas virales 1.500 copias, 420 copias, 600 copias, 15.000 copias, y 30.000 copias) no se evidenció desarrollo de nuevas resistencias en un período de ocho meses. En pacientes no altamente experimentados existe evidencia de que bajos niveles de viremia se pueden asociar con resistencia a las 48 semanas. En un estudio (23), la mutación I84 se seleccionó con cierta frecuencia en pacientes con niveles bajos de viremia. Estos hallazgos parecen coincidir con los del estudio Trilede que en un subanálisis virológico encontró que la única mutación que se seleccionaba en presencia de viremia baja fue la I84 (39). Sin embargo, la mutación I84 aislada no compromete regímenes posteriores basados en AZT, D4T, abacavir o DDI (40). Otro estudio que evaluó la resistencia viral en 21 pacientes con viremia de bajo nivel por un período medio de once meses encontró que nueve tenían mutantes resistentes, pero ocho de ellos habían sido tratados con regímenes anteriores, y en sólo tres casos los autores atribuyeron posible resistencia seleccionada por el régimen actual (41).

Es útil tener en cuenta que, aunque es controversial (42), varios estudios indican que la carga viral se puede afectar por infecciones intercurrentes y vacunas (43-46). Por lo tanto, debe evitarse la realización de la carga viral en las dos a cuatro semanas durante y posteriores a infecciones agudas y vacunas, y si se realiza y se obtiene un valor por encima del nivel de supresión, ese valor debe ser confirmado mediante repetición. También es recomendable confirmar cargas

virales detectables con una nueva carga viral, ya que variaciones del resultado alrededor del límite de detección son relativamente frecuentes (25, 26).

Para efectos prácticos y para la presentación de las recomendaciones, se define *carga viral óptima* como:

- Paciente con inicio o modificación reciente de la terapia que presenta una caída de dos o más log en un período de dos meses.
- Paciente con duración de terapia de seis meses o más con carga viral menor de 400 copias.
- Paciente con barreras de cumplimiento, tolerancia o farmacocinética corregidas en quien después de dos meses de la corrección la carga viral cae 1 log con respecto al valor previo.

2.3 Recomendaciones

Posponga la realización de la carga viral dos semanas, si el paciente tiene una infección aguda o ha sido vacunado recientemente (IIB).

Tabla No. 1.32

Indicación de exámenes de laboratorio y su grado de recomendación

| Exámenes | Indicación/Escenario clínico | Frecuencia | Grado de recomendación |
|-------------------|--|--|------------------------|
| Serología sífilis | Paciente que persiste con comportamientos sexuales de riesgo | Una vez al año | IIIB |
| Citología vaginal | Mujer | Una vez al año | IIIB |
| Anti-HBc | Paciente no vacunado que persiste con comportamientos de riesgo | Una vez al año | IIIB |
| Anti-Hepatitis C | Uso de drogas intravenosas | Una vez al año | IIIB |
| Ig G Toxoplasma | CD4 < 100 y el paciente no recibe profilaxis adecuada para toxoplasmosis | Una vez (para decidir necesidad de profilaxis) | IIIB |

| Exámenes | Indicación/Escenario clínico | Frecuencia | Grado de recomendación |
|--|---|---|------------------------|
| Transaminasas, fosfatasa alcalina, gases arteriales, lactato, y brecha aniónica. | Clínica sugestiva de síndrome de hiperlactatemia | Cada vez que exista clínica sugestiva | IIIA |
| Hemoglobina | Terapia con AZT | Cada tres meses por un año, luego cada seis meses | IIIA |
| Amilasa y lipasa | Clínica sugestiva de pancreatitis | Cada vez que exista clínica sugestiva | IIIA |
| Perfil lipídico en ayunas | Paciente en tratamiento con D4T ó inhibidores de proteasa. | A los seis meses de iniciado el tratamiento, y luego cada tres a doce meses. | IIIA |
| Transaminasas | Paciente en tratamiento con nevirapina | A las 2 semanas, luego mensualmente en los cuatro primeros meses y luego cada seis meses. | IIIA |
| Transaminasas | Paciente en tratamiento con efavirenz o inhibidores de proteasa con clínica sugestiva de hepatitis. | Cada vez que exista clínica sugestiva | IIIA |
| Creatinina | Paciente en tratamiento con indinavir | Cada seis meses | IIIA |
| Creatinina, parcial de orina +/- ecografía renal +/- Uro-TAC +/- urografía excretora | Paciente con sospecha de urolitiasis | Cada vez que exista clínica sugestiva | IIIA |
| Glucosa pre-prandial | Paciente en tratamiento con inhibidores de proteasa. | A los seis meses y luego cada tres a doce meses | IIIB |
| CD4 | Paciente con o sin tratamiento | Cada seis meses | IIIA |
| Carga viral | Paciente sin tratamiento, CD4 mayor de 350 | No realizar | IIIA |
| | Paciente sin tratamiento, CD4 entre 250 y 350 | Cada seis meses | IIIA |
| | Paciente que inicia o modifica tratamiento | Una vez a los dos meses de inicio o cambio | IIIA |

| Exámenes | Indicación/Escenario clínico | Frecuencia | Grado de recomendación |
|-------------|--|---|------------------------|
| Carga viral | Paciente sin tratamiento, CD4 mayor de 350 | No realizar | III A |
| | Paciente sin tratamiento, CD4 entre 250 y 350 | Cada seis meses | III A |
| | Paciente que inicia o modifica tratamiento | Una vez a los dos meses de inicio o cambio | III A |
| | Paciente inició o modificó recientemente tratamiento y tuvo respuesta óptima evaluación de dos meses | Una vez a los seis meses de inicio o modificación | III A |
| | Paciente tiene respuesta óptima después de seis meses de inicio o modificación del tratamiento | Cada seis meses | III A |
| | Paciente tiene respuesta subóptima y se detectan barreras de cumplimiento, tolerancia, o farmacocinética | Repetir carga viral después de dos meses de corrección de barrera | III A |
| | Paciente tiene respuesta subóptima y no tiene barreras de cumplimiento, tolerancia, o farmacocinética | Repetir carga viral inmediatamente | III A |

Referencias

1. Suttman, U; Ockenga, J; Selberg, O; HoogeStraat, L; Deicher, H; Muller, MJ; 1995. Incidente and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*; 8: 239-46.
2. Wheeler, DA; Gubert, CL; Launer, CA; *et al.* 1998. Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on Aids. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 18: 80-5.
3. Guenter, P; Muuranhainen, N; Simons, G; *et al.* 1993. Relationships among nutritional status, disease progression, and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 6: 1130-8.

4. Remor, E; 2002. Apoyo social y calidad de vida en la infección por el VIH. *Aten Primaria*; 30 (3): 143-9.
5. O'Brien, WA; Hartigan, PM; Martin, D; *et al.* 1996. Changes in Plasma HIV-1 RNA and CD4+ Lymphocyte Counts and the Risk of Progression to Aids. *N Engl J Med*; 334 (7): 426-31.
6. O'Brien, WA; Hartigan, PM; Daar, ES; *et al.* 1997. Changes in Plasma HIV RNA Levels and CD4+ Lymphocyte Counts Predict Both Response to Antiretroviral Therapy and Therapeutic Failure. *Ann Intern Med*; 126 (12): 939-945.
7. Katzenstein, DA; Hammer, SM; Hughes, MD; *et al.* 1996. The Relation of Virologic and Immunologic Markers to Clinical Outcomes after Nucleoside Therapy in HIV-Infected Adults with 200 to 500 CD4 Cells per Cubic Millimeter. *N. Engl J. Med*; 335: 1091-8.
8. Zidovudine therapy, CD4+ and CD8+ counts are associated with a longer survival following AIDS onset. *Lymphology* 1997; 30 (3): 128-36.
9. Philips, AN; Eron, J; Bartlett, J; *et al.* 1997. Correspondence between the effect of zidovudine plus lamivudine on plasma HIV level/CD4 lymphocyte count and the incidence of clinical disease in infected individuals. *Aids*, 11:169-175.
10. Marschner, IC; Collier, AN; Coombs, RW; *et al.* 1998. Use of Changes in Plasma Levels of Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA to Assess the Clinical Benefit of Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*; 177: 40-7.
11. Delta Coordinating Committee and Virology Group. An evaluation of HIV RNA and CD4 cell count as surrogates for clinical outcome. *AIDS* 1999, 13: 565-573.
12. Miller, V; Staszewski, S; Nisius, G; Lepri, AC; Sabin, C; Phillips, AN, 1999. Risk of new Aids diseases in people on triple therapy. *Lancet* ; 353 (9151): 463.

13. d'Arminio Montforte, A; Adorni, F; Meroni, L; *et al.* 2001. Predictive role of the three-month CD4 cell count in the long-term clinical outcome of the first HAART regimen. *Bio-med Pharmacother*; 55 (1): 16-22.
14. Montaner, JSG; DeMasi, R; Hill, AM; 1998. The effects of lamivudine treatment on HIV-I disease progression are highly correlated with plasma HIV-I RNA and CD4 cell count. *Aids*, 12: F23-F28.
15. Gill, CJ; Griffith, JL; Jacobson, D; Skinner, S; Gorbach, SL; Wilson, IB; 2002. Relationship of HIV Viral Loads, CD4 Counts, and HAART Use to Health-Related Quality of Life. *J Acquir Immune Defic Syndr*;30: 485-492.
16. Murray, JS; Elashoff, MR; Iacono-Connors, LC; Cvetkovich, TA; Struble, KA; 1999. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *Aids*, 13: 797-804.
17. Staszewski, S; Miller, V; Sabin, C; *et al.* 1999. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy. *Aids*; 13: 951-6.
18. Deeks, SG; Hecht, FM; Swanson, M; *et al.* 1999. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban Aids clinic: response to both initial and salvage therapy. *Aids*, 13: F35-F43.
19. Pradier, C; Carrieri, P; Bentz, L; *et al.* 2001. Impact of short-term adherence on virological and immunological success of HAART: a case study among French HIV-infected IDUs. *Int J STD Aids*; 12 (5): 324-8.
20. Kim, S; Hughes, MD; Hammer, SM; *et al.* 2000. Both serum HIV type I RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict clinical outcome in HIV type I-infected subjects with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *Aids Clinical*

- Trials Group Study I75 Virology Study Team. *Aids Research & Human Retroviruses*; 16 (7): 645-53.
21. Flandre, P; 1999. On behalf of the Delta Coordinating Committee. Patients with HIV-1 RNA below 1000 copies/ml after 48 weeks on dual nucleoside combination therapy. *Aids*; 13 (3): 430.
 22. Easterbrook, PJ; Ives, N; Waters, A; *et al.* 2002. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *Aids*, 16:1521-1527.
 23. de Mendoza, C; Soriano, V; Pèrez-Olmeda, M; *et al.* 1999. Different outcomes in patients achieving complete or partial viral load suppression on antiretroviral therapy. *J. Human Virol*; 2 (6): 344-9.
 24. Grub, G; Cozzi-Lepri, A; Ledergerber, B; *et al.* 2002. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *Aids*; 16 (14): 1967-9.
 25. Staszewski, S; Sabin, C; Dauer, B; Cozzi-Lepri, A; Phillips, A; Definition of loss of virological response in trials of antiretroviral drugs. *Aids*; 17: 1997-8.
 26. Moore, AL; Youle, M; Lipman, M; *et al.* 2002. Raised viral load in patients with viral suppression on highly active antiretroviral therapy: transient increase or treatment failure? *Aids*; 16: 615-618.
 27. Rizzardì, GP; De Boer, RJ; Hoover, S; *et al.* 2000. Predicting the duration of antiviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest*; 105: 777-782.
 28. Cozzi Lepri, A; Miller, V; Phillips, AN; Rabenau, H; Sabin, SA; Staszewski, S; 2001. The virological response to highly active antiretroviral therapy over the first 24 weeks of therapy

according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. *Aids*, 15: 47-54.

29. Kitchen, CM; Kitchen, SG; Dubin, JA; Gottlieb, MS; 2001. Initial Virological and Immunologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy Predicts Long-Term Clinical Outcome. *Clin Infect Dis*; 33: 466-72.
30. Haubrich, RH; Currier, J; Forthal, DN, *et al.* 2001. A Randomized Study of the Utility of Human Immunodeficiency Virus RNA Measurement for the Management of Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*; 33: 1060-8.
31. D'Aquila, RT; Johnson, VA; Wells, SE; *et al.* 1995. Zidovudine Resistance and HIV-1 Disease Progression during Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med*; 122 (6): 401-8.
32. Meynard, JL; Vray, M; Morand-Joubert, L; *et al.* 2002. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *Aids*; 16: 727-736.
33. Vray, M; Meynard, JL, Dalban, C; *et al.* 2003. Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS 088). *Antiviral Therapy*; 8 (5): 427-34.
34. Deeks, SG; Hecht, FM; Swanson, M; *et al.* 1999. Hivrna and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban Aids clinic: response to both initial and salvage therapy. *Aids*, 13: F35-F43.
35. Cabrera, C; Cozzi-Lepri, A, Phillips, AN; *et al.* 2004. Baseline resistance and virological outcome in patients with virological failure who start a regimen containing abacavir: EuroSida study. *Antiviral Therapy*. 2004; 9 (5): 787-800.

36. Bongiovanni, M; Bini, T; Adorni, F; *et al.* 2003. Virological success of lopinavir/ritonavir salvage regimen is affected by an increasing number of lopinavir/ritonavir-related mutations. *Antiviral Therapy*; 8 (3): 209-14.
37. Cozzi-Lepri, A; Phillips, A; Miller, V; *et al.* 2003. Changes in viral load in people with virological failure who remain on the same Haart regimen. *Antiviral Therapy*; 8 (2): 127-36.
38. Zollner, B; Feucht, HH; Weitner, L; *et al.* 2001. Application of HIV-I genotypic-resistance testing prevents the evolution of further resistance mutations in heavily pretreated patients. *J Clin Virol*; 21: 37-45.
39. Descamps, D; Flandre, P; Calvez, V; *et al.* Mechanisms of Virologic Failure in Previously Untreated HIV-Infected Patients From a Trial of Induction-Maintenance Therapy. *Jama*; 283 (2): 205-211.
40. Miller, V; Sturmer, M; Staszewski, S; *et al.* 1998. The M184V mutation in HIV-I reverse transcriptase (RT) conferring lamivudine resistance does not result in broad cross-resistance to nucleoside analogue RT inhibitors. *Aids*, 12: 705-712.
41. Nettles, RE; Kieffer, TL; Simmons, RP; *et al.* 2004. Genotypic Resistance in HIV-I-Infected Patients with Persistently Detectable Low-Level Viremia while Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*; 39: 1030-1037.
42. Villar-Arias, A; Pinilla-Moraza, J; Labarga-Echeverría, P; Antón-Botella, F; 1999. Changes in viral load during acute respiratory infections in HIV-infected patients. *Aids*; 13 (12): 1601.
43. Chapman, LE; Green, TA; Ahmed, F; *et al.* 2000. Effect of clinical events on plasma HIV-I RNA levels in persons with CD4+ T-lymphocyte counts of more than 500×10^6 cells/l. *Aids*, 14: 1135-1146.

44. Donovan, RM; Bush, CE; Markowitz, NP; Baxa, DM; Saravolatz, LD; 1996. Changes in virus load markers during AIDS-associated opportunistic diseases in human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis*, 174: 401-403.
45. Mole, L; Ripich, S; Margolis, D; Holodniy, M; 1997 The impact of active herpes simplex virus infection on human immunodeficiency virus load. *J. Infect Dis*, 176: 766-770.
46. Bush, CE; Donovan, RM; Markowitz, NP; Kvale, P; Saravolatz, LD; 1996. A study of HIV RNA viral load in Aids patients with bacterial pneumonia. *J. Acquired Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 13: 23-26.

G. VIH y embarazo

1. Marco general

Múltiples investigaciones indican que no existe un efecto deletéreo del embarazo sobre la progresión de la infección por VIH. Los más grandes estudios reportan un riesgo relativo de progresión de 0.7 (IC 95%, p=0.4-1.2) (1). Por el contrario, el efecto de la infección por VIH sobre el embarazo y específicamente sobre el resultado perinatal no es consistentemente favorable ya que la literatura provee resultados de estudios realizados en países en desarrollo que reportan mayor frecuencia de parto pretérmino, bajo peso para la edad gestacional, restricción de crecimiento intrauterino e, incluso, mortalidad perinatal. Todo lo anterior puede estar asociado con la infección por VIH propiamente dicha, con el uso de algunos esquemas antiretrovirales, con la severidad de la enfermedad y el estado de control de la misma, aunque pueden deberse también a factores no directamente relacionados con el VIH como la condición socio-económica de las pacientes, la existencia de enfermedades concomitantes (hipertensión gestacional, vaginosis bacteriana), el hábito de fumar, el consumo de alcohol, etc. (2).

No hay datos publicados estadísticamente contundentes que relacionen la infección por el virus con la presencia de defectos o malformaciones congénitas.

La infección por VIH en la paciente embarazada tiene varias particularidades que la hacen una entidad en sí misma. La principal es la posibilidad de afectar al producto de la gestación con el virus propiamente dicho o con efectos tóxicos y/o teratogénicos derivadas de los medicamentos antirretrovirales. Los objetivos del manejo de la mujer embarazada con infección por VIH son, entonces, el control de la infección para prevenir progresión en la madre y transmisión al producto, minimizando el riesgo de toxicidad en la madre y en el producto y el riesgo de malformaciones en el producto.

2. Presentación de la información

La probabilidad de transmisión perinatal sin tratamiento es del 20-28% y se reduce a 1-2% en la paciente con terapia antirretroviral. Se resalta que hay una correlación entre la carga viral materna y la posibilidad de transmisión perinatal cambiando de 41% con una carga viral mayor a 100.000 copias/mL a 0% con una carga viral menor a 1.000 copias/mL (3,4,5). Sin embargo, no se considera que una carga viral indetectable sea garantía segura de no transmisión, ya que otros estudios han reportado 44 neonatos infectados en 1.202 mujeres con cargas virales menores a 1.000 c/mL (6).

La administración de medicamentos antirretrovirales en el embarazo tiene dos objetivos: controlar la infección en la madre y disminuir la transmisión perinatal. Para el cumplimiento del primer objetivo no hay diferencia con lo expuesto previamente en el manejo del adulto infectado. A continuación se describen las características del cumplimiento del segundo objetivo.

En varios estudios desde 1994 con la publicación de los resultados del estudio PACTG 076 hasta la publicación más reciente del grupo WITS se demuestra claramente el impacto de la terapia antirretroviral altamente efectiva, que consiste en el uso de dos análogos

nucleósidos y un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido o un inhibidor de proteasa. La frecuencia de transmisión perinatal es de un 20% sin antirretrovirales, 10.4% con monoterapia, 3.8% con terapia dual y 1.2% con terapia altamente efectiva (5,7). Por lo anterior, se recomienda la terapia antirretroviral altamente activa en el manejo de la mujer embarazada. En pacientes con supresión subóptima del ARN viral cerca del parto (> 1.000 copias/ml) y que venían recibiendo profilaxis con AZT o terapia combinada, no se sabe si la administración de otros antirretrovirales adicionales protegen contra la transmisión perinatal, por lo cual su recomendación es aún controvertida.

Sin embargo, deben considerarse los siguientes puntos al seleccionar la terapia antirretroviral a administrar: modificaciones en las dosis requeridas, posibles efectos de los antirretrovirales sobre la paciente en embarazo y posibles efectos de ciertos medicamentos sobre el feto y el recién nacido a corto y largo plazo.

Los cambios fisiológicos ocurridos durante la gestación pueden afectar la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los medicamentos, lo que explica las dos primeras consideraciones. De otro lado, el grado de riesgo de los antirretrovirales sobre el feto no sólo depende de la sustancia en sí, sino de otros factores como la dosis utilizada, la edad gestacional en la que se administra el medicamento y la duración de la exposición. La información sobre la seguridad de ciertos medicamentos en el embarazo se deriva de datos de toxicidad obtenidos en animales, lo cual es particularmente cierto para los antirretrovirales. Aunque los datos clínicos sobre antirretrovirales en el embarazo son muy limitados, hay suficiente información disponible sobre algunos agentes que permiten clasificarlos como recomendados, agentes alternativos y contraindicados o no recomendados (7).

La siguiente tabla muestra las consideraciones principales de los antirretrovirales en el embarazo:

Tabla 1.33
Antirretrovirales y embarazo

| ITRN | Recomendados | Agentes alternativos | No recomendados |
|------------|------------------|----------------------|-----------------|
| | Zidovudina (AZT) | Didanosina (DDI) | Tenofovir |
| | Lamivudina (3TC) | Emtricitabina | Combo DDI-D4T |
| | | Stavudina (D4T) | |
| | | Abacavir | |
| ITRNN | Nevirapina* | | Efavirenz |
| IpProteasa | Nelfinavir | Indinavir | |
| | Saquinavir | Lopinavir | Amprenavir |
| | | Ritonavir | Fosamprenavir |

* El uso de nevirapina en gestantes con conteos de CD4 mayor de 250/mm³ se asocia con rash y hepatotoxicidad que puede desencadenar la muerte.

El objetivo primordial de la quimioprofilaxis durante la gestación es reducir los niveles de ARN viral para disminuir el riesgo de transmisión vertical. El esquema de profilaxis más aceptado incluye la utilización de zidovudina (AZT) ante, intra y postparto (tabla 37), que debe iniciarse luego de terminar el primer trimestre en *todas* las pacientes gestantes independientemente del recuento de CD4, del nivel de carga viral y de la presencia o ausencia de síntomas.

Tabla 1.34
Quimioprofilaxis con AZT

| Tiempo de administración de la zidovudina (AZT). | Régimen |
|--|---|
| Anteparto | AZT 300mg. dos veces/día V.O., iniciando entre la semana 14 y 34 y continuando durante el resto del embarazo. |
| Intraparto | AZT bolo de 2 mg/kg I.V. en una hora, seguido por 1 mg/kg/h en infusión continua hasta el parto. |
| Post-parto | AZT V.O. al recién nacido: 2 mg/kg en jarabe, cada seis horas iniciando dentro de las 8-12h. de nacido, y por seis semanas. |

La quimioprofilaxis con AZT sin otras drogas es una opción *únicamente* para pacientes que tienen cargas virales inferiores a 1.000 copias. La evidencia disponible contradice el temor intuitivo de favorecer la resistencia viral al administrar monoterapia en estas circunstancias. La resistencia generada por el uso de monoterapia es de 10%, se requiere la administración por cuatro a seis meses y las cepas resistentes rara vez son transmitidas al feto (8,9).

Aunque la medicación antirretroviral intraparto y neonatal no previenen de la transmisión perinatal antes del trabajo de parto, existen altos índices de transmisión en el trabajo de parto y el parto propiamente, lo cual justifica el uso de la terapia tardía en la mujer que no ha sido tratada previamente y profilaxis postexposición en el recién nacido.

Las opciones terapéuticas en pacientes que no han recibido terapia antirretroviral y se encuentran en trabajo de parto incluyen:

- AZT intravenosa intraparto: 2 mg/kg en bolo seguidos de 1 mg/kg/hora mantenimiento, y AZT al recién nacido por seis semanas. Es el esquema más utilizado.
- AZT + lamivudina vía oral a la madre durante el trabajo de parto y la misma combinación al recién nacido vía oral por una semana. Para la madre se recomienda el siguiente esquema: AZT 600 mg vía oral al inicio del trabajo de parto, seguido por 300 mg vía oral cada 3 horas hasta el parto y lamivudina 150 mg oral al inicio del trabajo de parto seguidos por 150mg vía oral cada 12 horas hasta el parto. Para el recién nacido: AZT 4 mg/kg vía oral cada doce horas y lamivudina 2 mg/kg vía oral cada doce horas por siete días. (7)
- Nevirapina dosis única al inicio del trabajo de parto, y también una dosis única al neonato a las 48 horas de nacido. Su uso es discutido por la probabilidad de aparición de resistencia en 15-40% (10,11), con una sola mutación K103N y puede mantenerse indefinidamente con un aumento en la tasa

de fracaso virológico en mujeres a quienes posteriormente se les administra un esquema con no nucleósidos (12).

- Nevirapina dos dosis, una al inicio del trabajo de parto, a la madre y otra a las 48 horas postparto al neonato, con AZT intravenosa a la madre en el trabajo de parto, y AZT por seis semanas al recién nacido. Un ensayo clínico reciente, sin embargo (13), mostró que la dosis materna de nevirapina puede no ser necesaria en los casos en los que tanto el neonato como la madre reciben AZT y el neonato recibe, además, nevirapina.

La cesárea electiva, realizada antes del inicio del trabajo de parto o de una ruptura de membranas reduce significativamente la transmisión perinatal en comparación con la cesárea de urgencia o el parto vaginal, particularmente en pacientes con carga viral > 1.000 copias/ml cerca al tiempo del parto. Los resultados no son tan contundentes en pacientes con carga viral menor de 1.000 copias/mL (7).

La ACOG recomienda realizar la cesárea electiva a las 38 semanas confirmadas de gestación y abstenerse de confirmar madurez pulmonar fetal a través de amniocentesis: si existe duda, debe esperarse hasta la semana 39 (7,14). Para cesárea electiva, debe iniciarse AZT intravenosa a las dosis ya mencionadas tres horas antes del inicio de la cirugía. Si la paciente está tomando medicación antirretroviral durante el embarazo, ésta no debe interrumpirse en el momento del parto, independientemente de la vía. El antibiótico profiláctico para cirugía debe utilizarse sin modificación alguna.

De elegirse parto por vía vaginal, está contraindicada la amniotomía y cualquier procedimiento invasivo que aumente el riesgo de exposición fetal a sangre materna, como monitoreo fetal invasivo, instrumentación, etc.

La ruptura de membranas a partir de la semana 36 debe orientarse hacia el desembarazo de la paciente (en las primeras cuatro horas luego de la ruptura), y la vía de parto deberá elegirse teniendo en cuenta el estado de la enfermedad materna, su control con medicamentos antirretrovirales, el tiempo de evolución de la ruptura y el grado de progre-

so del trabajo de parto: muchos estudios han demostrado que el riesgo de transmisión vertical con cesárea luego del trabajo de parto y ruptura de membranas es similar al obtenido luego de parto vaginal (2,7). La ruptura de membranas antes de la semana 36 es aún motivo de gran controversia y cada caso deberá analizarse individualmente.

En el período postparto, las guías referentes al uso de terapia antirretroviral son las mismas que para el adulto en general, con una excepción. Información reciente (15,16) muestra que la resistencia a la nevirapina se puede prevenir parcialmente mediante la administración de un ciclo corto de AZT y 3TC en el postparto (3-7 días).

3. Recomendaciones

3.1. Detección

Las recomendaciones de detección de VIH en el embarazo se mencionan en la sección general de detección y diagnóstico.

3.2. Terapia antirretroviral y la mujer embarazada

Tabla No. 1.35
Decisión de iniciación de antirretrovirales

| Escenario | Factor modificador | Recomendación | Grado recomendación |
|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------------|
| ELISA dudoso, Western Blot pendiente | Tercer trimestre | Agilizar resultado Western-Blot* | IIA |
| ELISA dudoso, Western Blot pendiente | Trabajo de parto | Realizar prueba rápida | IIIC |
| ELISA dudoso, Western Blot pendiente | Segundo Trimestre | Esperar Western Blot* | IIIB |
| ELISA dudoso, Western Blot positivo | Segundo o tercer trimestre | Iniciar antirretrovirales | IIIA |
| ELISA positivo Western Blot pendiente | Tercer trimestre | Iniciar antirretrovirales | IIIA |
| ELISA positivo Western Blot pendiente | Segundo trimestre | Esperar Western Blot* | IIIB |
| ELISA y Western Blot positivos | Segundo o tercer trimestre | Iniciar antirretrovirales | IIA |

| Escenario | Factor modificador | Recomendación | Grado recomendación |
|---|----------------------------|---------------------------|---------------------|
| ELISA y Western Blot positivos | Segundo o tercer trimestre | Iniciar antirretrovirales | IA |
| ELISA positivo o dudoso, Western Blot indeterminado | Segundo o tercer trimestre | Realizar carga viral | IIIB |
| ELISA positivo, Western Blot indeterminado | Trabajo de parto | Iniciar antirretrovirales | IIIB |
| ELISA dudoso, Western Blot indeterminado | Trabajo de parto | Realizar prueba rápida | IIIC |
| Prueba rápida positiva | Trabajo de parto | Iniciar antirretrovirales | IIIB |

- * En la mujer embarazada el resultado del Western Blot es una prioridad para la toma de decisiones y por lo tanto su reporte debe agilizarse al máximo.

Tabla 1.36
Antirretrovirales recomendados durante el embarazo

| Escenario | Factor modificador | Recomendación | Grado recomendación |
|--|---|---|---------------------|
| Mujer sin tratamiento previo | Primer trimestre | Posponer inicio antirretrovirales segundo trimestre | IIIB |
| Mujer sin tratamiento previo, posterior a primer trimestre | CV menor de 1.000 | Monoterapia con AZT | IIB |
| Mujer sin tratamiento previo, posterior al primer trimestre, CV mayor de 1.000 | CD4 < 250 | Inicie AZT-3TC-Nevirapina | IA |
| Mujer sin tratamiento previo, posterior al primer trimestre, CV mayor de 1.000 | CD4 > 250 | Inicie AZT-3TC-Nelfinavir | IIA |
| Mujer con tratamiento previo | Primer trimestre | Suspender todos los ARV o continuar (decidir con el paciente) | IIIC |
| Mujer con tratamiento previo, posterior al primer trimestre | Régimen no incluye AZT | Añada AZT, modifique otros componentes si régimen incluye combinación de DDI-D4T, efavirenz, amprenavir, tenofovir | IIB |
| Mujer con tratamiento previo, posterior a primer trimestre | Régimen incluye AZT | Continúe AZT, modifique otros componentes si régimen incluye combinación de DDI-D4T, efavirenz, amprenavir, tenofovir | IIA |
| Mujer en tercer trimestre de embarazo con ARV | Carga viral tercer trimestre desconocida o mayor de 1.000 | Programe parto por cesárea electiva semana 38 | IIIC |
| Mujer en tercer trimestre de embarazo con ARV | Carga viral tercer trimestre menor de 1.000 | Parto vaginal | IIIC |

Tabla 1.37

Antirretrovirales recomendados durante el trabajo de parto/cesárea

| Escenario | Factor modificador | Recomendación | Grado recomendación |
|--|--------------------|--|---------------------|
| Mujer en expulsivo | Sin ARV previo | AZT IV si se alcanza | IIIB |
| Mujer en trabajo de parto | Sin ARV previo | AZT IV +/- una dosis de nevirapina*. | IIB |
| Mujer en trabajo de parto, con ARV previo | ---- | AZT IV | IIIB |
| Mujer con ruptura de membranas | ---- | Procurar desembarazar antes de cuatro horas | IIIC |
| Mujer en preparación para cesárea electiva | ---- | Inicie AZT IV tres horas antes del procedimiento | IIA |

* La dosis materna de nevirapina parece no ser necesaria cuando la madre y el neonato reciben AZT y el neonato recibe además nevirapina.

Tabla 1.38

Antirretrovirales recomendados después del parto

| Escenario | Factor modificador | Recomendación | Grado recomendación |
|---|--|---|---------------------|
| Paciente sin ARV previo a trabajo de parto/cesárea | No recibió nevirapina durante trabajo de parto | Evaluar con CD4 y CV necesidad de continuar ARV | IIB |
| Paciente sin ARV previo a trabajo de parto/cesárea | Recibió nevirapina preparto | Dar AZT-3TC por siete días postparto, evaluar con CD4 y CV necesidad de continuar ARV | IIB |
| Paciente con ARV previo a trabajo de parto/cesárea, sin indicación de terapia según clínica, CD4 y carga viral. | Recibió nevirapina preparto | Suspender ARV después de siete días de AZT-3TC | IIB |
| Paciente con ARV previo a trabajo de parto/cesárea, sin indicación de terapia según clínica, CD4 y carga viral. | No recibió nevirapina preparto | Suspender ARV | IIB |
| Paciente con ARV previo a trabajo de parto/cesárea | Con indicación de terapia según clínica, CD4 y carga viral | Continuar ARV | IIB |

4. Evaluación inicial y seguimiento de la gestante infectada

Todo lo mencionado en las secciones de evaluación inicial y seguimiento del paciente con VIH aplica a la mujer embarazada. Recomendaciones adicionales:

Tabla 1.39

Recomendación de carga viral en la gestante infectada

| Evaluación - Examen | Indicación | Grado recomendación |
|---------------------|--|---------------------|
| Carga viral | Al inicio de evaluación, y repetir entre las semanas 32 y 34 | IIB |

Tabla 1.40

Recomendación de profilaxis al recién nacido

| Escenario | Factor modificador | Recomendación | Grado recomendación |
|---|--|--|---------------------|
| Madre sin ARV previo a trabajo de parto/cesárea | Madre recibió nevirapina durante trabajo de parto | AZT 2 mg/kg jarabe cada seis horas* por seis semanas y una dosis de nevirapina 2 mg/kg a las 48 horas | IIB |
| Madre sin ARV previo a trabajo de parto/cesárea | Madre NO recibió nevirapina durante trabajo de parto | AZT 2mg/kg jarabe cada seis horas* por seis semanas, una dosis de nevirapina 2mg/kg tan pronto como sea posible después del nacimiento y repetir segunda dosis de nevirapina a las 48 a 72 horas | IIB |
| Madre con ARV previo a trabajo de parto/cesárea | Carga viral tercer trimestre mayor 1000 copias | AZT 2mg/kg jarabe cada seis horas por seis semanas +/- una dosis de nevirapina 2mg/kg a las 48 horas** | IIB |
| Madre con ARV previo a trabajo de parto/cesárea | Carga viral tercer trimestre menor de 1.000 copias | AZT 2mg/kg jarabe cada 6 horas*, por 6 semanas. | IIIB |
| Madre con o sin ARV previo | --- | No usar leche materna para la alimentación del bebé | IIB |

* En neonatos menores de 35 semanas de edad gestacional la dosis de AZT debe ser ajustada a 1.5 mg/Kg IV cada doce horas o 2 mg/Kg VO cada doce horas, y aumentar frecuencia a cada ocho horas luego de cuatro semanas si el neonato nació antes de las 30 semanas de gestación o luego de dos semanas si el neonato nació de la semana 30 en adelante.

** No hay evidencia que sustente el uso de nevirapina en estas circunstancias. Sin embargo, algunos expertos la recomiendan.

NOTA: En mujeres con diagnóstico no aclarado por pruebas de tamizaje positivas con confirmatorias pendientes o con pruebas de tamizaje dudosas, administre profilaxis al neonato hasta que se descarte de manera definitiva que la madre está infectada.

5. Seguimiento del hijo de mujer infectada

El seguimiento del recién nacido se menciona en la sección de detección.

Referencias

1. Saada, M; 2000. Le Chenadec, J; Berrebi, A; *et al.* 2000. Pregnancy and progression to Aids: results of the French prospective cohorts. *Aids*;14: 2355-2360
2. Brocklehurst, P; French, R; 1998. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J. Obstet Gynaecol*;105: 836-848.
3. Garcia, PM; Kalish, LA; Pitt, J; Minkoff, H; Quinn, TC; Burchett, SK; Kornegay, J; Jackson, B; Moye, J; Hanson, C; Zorrilla, C, Lew, JF; 1999. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type I RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N. Engl J Med.* 341 (6): 394-402.
4. Grace, C; John Ruth, W; Nduati, Dorothy A; Mbori-Ngacha, Barbra A; Richardson, Dana; Panteleeff, Anthony; Mwatha, Julie; Overbaugh, Job; Bwayo, Jeckoniah O; Ndinya-Achola, and Joan K., Kreiss Correlates of Mother-to-Child Human Immunodeficiency Virus Type I (HIV-I) Transmission: Association with Maternal Plasma HIV-I RNA Load, Genital HIV-I DNA Shedding, and Breast Infections. *J Infect Dis* 2001; 183: 206-212.

5. Cooper, ER; Charurat, M; Mofenson, L; Hanson, IC; Pitt, J; Diaz, C; Hayani, K, Handelsman, E; Smeriglio, V; Hoff, R; Blattner, W; 2002. Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-I-infected women and prevention of perinatal HIV-I transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* (5): 484-94.
6. John, PA; Ioannidis, Elaine J; Abrams, Arthur Ammann; Marc Bulterys, James J; Goedert, Lindsay Gray; Bette T. Korber, Marie Jeanne Mayaux, Lynne M. Mofenson, Marie-Louise Newell, David E. Shapiro, Jean Paul Teglas, and Catherine M. Wilfert. 2001. Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by Pregnant Women with RNA Virus Loads <1000 Copies/mL. *J Infect Dis*; 183: 539-545.
7. Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-I-Infected Women- for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-I Transmission in the United States. http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/perinatal/PER_022405.pdf. última actualización en Febrero 24, 2005.
8. Bardeguéz, AD; Shapiro, DE; Mofenson, LM; Coombs, R; Frenkel, LM; Fowler, MG, Huang, S; Sperling, RS; Cunningham, B; Gandia, J; Maupin, R; Zorrilla, CD; Jones, T; O'Sullivan, MJ; 2003. Pediatrics AIDS Clinical Trials Group 288 Protocol Team. Effect of cessation of zidovudine prophylaxis to reduce vertical transmission on maternal HIV disease progression and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 32 (2): 170-81.
9. Johnson, VA; Petropoulos, CJ; Woods, CR; Hazelwood, JD; Parkin, NT; Hamilton, CD; Fiscus, SA; 2001. Vertical transmission of multidrug-resistant human immunodeficiency virus type I (HIV-I) and continued evolution of drug resistance in an HIV-I-infected infant. *J Infect Dis.*; 183 (11): 1688-93.

10. Coleen, K; Cunningham, Marie-Laure Chaix, Claire Rekaewicz, Paula Britto, Christine Rouzioux, Richard D. Gelber, Alejandro Dorenbaum, Jean Francois Delfrayssy, Brigitte Bazin, Lynne Mofenson, and John L., Sullivan, for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 316 Team. Development of Resistance Mutations in Women Receiving Standard Antiretroviral Therapy Who Received Intrapartum Nevirapine to Prevent Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type I Transmission: A Substudy of Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 316. *J Infect Dis* 2002; 186: 181-188.
11. Eshleman, SH; Mracna, M; Guay, LA; Deseyve, M; Cunningham, S; Mirochnick, M; Musoke, P; Fleming, T; Glenn Fowler, M; Mofenson, LM; Mmiro, F; Jackson, JB; 2001. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-I vertical transmission (Hivnet 012). *Aids.*; 15 (15): 1951-7.
12. Jourdain, G; Ngo-Giang-Huong, N; Le Coeur, S; Bowonwatanuwong, C; Kantipong, P; Leechanachai, P; Ariyadej, S; Leenasirimakul, P; Hammer, S; Lallemand, M; 2004. Perinatal HIV Prevention Trial Group. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med*; 351(3): 229-40.
13. Shapiro, R; Thor, I; Gilbert, P; *et al.* 2005. Maternal single-dose Nevirapine may not be needed to reduce mother-to-child HIV transmission in the setting of maternal and infant zidovudine and infant single-dose nevirapine. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston, MA, Abstract 74LB.
14. Acog committee opinion scheduled Cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001; 73 (3): 279-81.
15. McIntyre, J; Martinson, N; Boltz, V; Palmer, S; Coffin, J;

Mellors, J; Hopley, M; Kimura, T; Robinson, P; Mayers, D; 2004. Addition of short course combivir (CBV) to single dose viramune (sdNVP) for prevention of mother to child transmission (MTCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal nrti-resistant virus. XV International Aids Conference, Bangkok, Thailand, Abstract LbOrB09.

16. Palombi, L; Germano, P; Liotta, G; *et al.* 2005. Haart in Pregnancy: Safety, Effectiveness, and Protection from Viral Resistance: Results from the Dream Cohort. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston, MA, Abstract 67.

H. Profilaxis de infecciones oportunistas

El tratamiento antirretroviral constituye la manera más efectiva de prevenir las infecciones oportunistas del paciente con VIH/sida. Sin embargo, deberá tenerse en cuenta que algunos pacientes pudieran no estar preparados para aceptar el tratamiento antirretroviral y otros lo han recibido pero el virus se ha vuelto resistente. Además, la profilaxis contra infecciones oportunistas específicas, provee beneficios aun en las personas que reciben el tratamiento (1-3).

El período de susceptibilidad a los procesos oportunistas está marcado de manera precisa por los recuentos de células CD4. Por lo tanto, se pueden suspender las profilaxis primaria y secundaria en ciertos pacientes cuya inmunidad ha mejorado como consecuencia de la medicación. Esto reduce la toxicidad, la interacción medicamentosa y el costo del tratamiento. Facilita, además, el cumplimiento con los regímenes terapéuticos (4). A continuación se presentan y discuten las recomendaciones referentes a profilaxis de infecciones oportunistas. La tabla resume la información del texto y las dosis que deben emplearse.

1. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

1.1. Prevención de exposición

Las personas con VIH, en riesgo de adquirir neumonía por *P. jiroveci* pueden compartir habitación con los que ya la tienen (IIIC).

1.2. Prevención de enfermedad

Deben recibir profilaxis los adultos y adolescentes con infección por VIH (incluyendo mujeres embarazadas y los que reciben tratamiento antirretroviral), que tienen una cuenta de células CD4 menor que 200/mm³ o una historia de candidosis orofaríngea (IIA) (5-7). Las personas que tienen un porcentaje de linfocitos CD4 menor que 14% o una historia de enfermedad que defina sida, deben tenerse en cuenta para recibir profilaxis (IIB) (6). El agente profiláctico de elección es trimetoprim-sulfametoxazol (IA) (8-11). El régimen preferido es una tableta de 160/800 mg por día (IA) (11). Sin embargo, una tableta de 80/400 mg por día es igualmente efectiva (IA). Una tableta de 160/800 mg tres veces por semana también funciona (IB) (12). La dosis de 160/800 mg diarios confiere protección adicional contra toxoplasmosis (12) y algunas infecciones respiratorias (9,13). Las dosis más bajas también pueden conferir protección. Los pacientes que tengan una reacción adversa al trimetoprim/sulfá que no ponga en peligro la vida, deben continuar el tratamiento si la clínica lo permite; los que han suspendido el tratamiento después de una reacción adversa, deberán continuarlo luego de la resolución del efecto adverso (IIA). Los pacientes que han tenido efectos adversos, particularmente fiebre y brote, toleran mejor el reuso de la droga mediante un aumento gradual de la dosis (desensibilización) (IB) (14,15) o volviendo a iniciar con

una dosis y una frecuencia reducidas (IIIC); cerca del 70% de los pacientes toleran esta forma de reuso (13). Si el trimetoprim/sulfametoxazol no puede tolerarse, las alternativas incluyen dapsona (IIB) (9,16,17). En los pacientes que son positivos para *Toxoplasma gondii*, que no tole-

Todas las personas infectadas con VIH deben recibir consejería sobre las fuentes de infección.

ran trimetoprim/sulfametoxazol, y requieren también profilaxis para toxoplasmosis cerebral, deberá usarse dapsona más pirimetamina más ácido fólico (IB) (I7-I9).

1.3. Suspensión de la profilaxis

Debería suspenderse cuando el adulto o adolescente ha respondido al tratamiento antirretroviral con un aumento en la cuenta de células CD4 mayor que $200/\text{mm}^3$ por lo menos durante tres meses (IA) (4).

1.4. Reinstauración de la profilaxis

Cuando la cuenta de células CD4 disminuya por debajo de $200/\text{mm}^3$ (IIIA).

1.5. Mujeres embarazadas

La profilaxis es igual que en los demás adultos (IIIA). En el primer trimestre puede discutirse con la paciente la posibilidad de suspender la profilaxis, de acuerdo con un balance del riesgo de la infección oportunista y el riesgo de toxicidad al embrión (4).

2. Encefalitis por *Toxoplasma gondii*

2.1. Prevención de exposición

Todas las personas infectadas con VIH deben recibir consejería sobre las fuentes de infección. Deberá advertírseles para que no ingieran carne cruda o poco cocida, especialmente de cordero, res, cerdo o venado (IIIB). La carne de cordero, res y cerdo debe cocinarse a una temperatura interior de 75 a 77°C (20); en términos prácticos, la carne que no está rosada en el centro satisface estos requerimientos. Las verduras y las frutas deberán lavarse muy bien antes de comerlas crudas. Las manos y utensilios se lavarán luego de manipular carne cruda o luego de trabajar el jardín o entrar en contacto con el

suelo (IIIB). No se recomienda manipular los excrementos de los gatos y estos deberán alimentarse exclusivamente con productos enlatados o carne bien cocida (IIIB). Además, deberán mantenerse dentro de la casa. No deberán adoptarse animales callejeros (IIIB). Las personas infectadas por el VIH deben realizarse una prueba para inmunoglobulina G (IgG) del *Toxoplasma* cuando el recuento de CD4 esté por debajo de 100 células/mm³ y no estén recibiendo profilaxis para *Pneumocystis* que a la vez sea efectiva para toxoplasmosis.

2.2. Prevención de la enfermedad

Los pacientes seropositivos (IgG positiva) para *Toxoplasma s.p.* que tienen un recuento de células CD4 menores que 100/mm³ deben recibir profilaxis contra la encefalitis por *Toxoplasma s.p.* (IIA) (21). La profilaxis debe hacerse con 160/800 mg (IIA) ó 80/400 mg (IIIB) de trimetoprim/sulfametoxazol diarios, de la misma forma que se hace con la profilaxis de *P. jiroveci* (20). Si el paciente no lo tolera, la alternativa es dapsona-pirimetamina-ácido fólico, que también es efectiva contra *P. jiroveci* (22,23). Las personas seronegativas para *Toxoplasma s.p.* que no toman un régimen profiláctico contra *P. jiroveci*, conocido por su actividad contra encefalitis por toxoplasma, deberán repetir la serología IgG contra *Toxoplasma s.p.* cuando las células CD4 caen por debajo de 100/microL para determinar si han seroconvertido (IIIC). En ese caso, recibirán profilaxis (IIA).

2.3. Suspensión de la profilaxis

Se suspenderá cuando un paciente adulto o adolescente que ha respondido al tratamiento antirretroviral tenga una cuenta de más de 200 células/mm³ durante al menos tres meses (IA) (24-28).

2.4. Reinstauración de la profilaxis

Cuando las células CD4 disminuyan de nuevo a menos que 100-200/mm³ (IIIA).

3. Tuberculosis

3.1. Prevención de exposición

Las personas que viven con el VIH deberían evitar ocupaciones y actividades que pudieran aumentar el riesgo de exposición a la tuberculosis, como instituciones de salud, correccionales y otros sitios considerados como de alto riesgo (IIIB).

3.2. Prevención de la enfermedad

Cuando se diagnostica la infección por VIH, el paciente deberá someterse a una prueba de tuberculina (5TU de PPD) mediante el método de Mantoux (IA). No se recomienda la evaluación rutinaria de anergia. Sin embargo, habrá situaciones en las cuales la evaluación de la anergia podría ayudar a tomar decisiones sobre terapia preventiva (22,29). A todas las personas infectadas con el VIH, que tengan una prueba de tuberculina positiva (considerada como positiva para pacientes VIH positivos cuando es ≥ 5 mm de induración), deberá tomárseles una radiografía del tórax y practicárselas una evaluación clínica para descartar tuberculosis. A los que tengan síntomas se les hará una radiografía del tórax, sin importar los resultados de la tuberculina (IIA). Todas las personas infectadas con el VIH, sin importar la edad, con una tuberculina positiva, que no hayan sido tratadas para tuberculosis activa o latente deberán recibir tratamiento para infección latente por tuberculosis. Las opciones incluyen: isoniazida diaria (IIA) o dos veces a la semana (IIB) por nueve meses; cuatro meses de terapia diaria con rifampicina (IIIB) o rifabutina (IIIC). Los que reciban isoniazida deberán tomar también piridoxina (IIIB). Deberá analizarse cuidadosamente la decisión sobre el uso de rifampicina o rifabutina, habida cuenta de las interacciones medicamentosas en los pacientes que también reciben inhibidores de proteasas e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (30-32). Las personas VIH-positivas que sean contactos cercanos de personas con tuberculosis infectante (que hayan vivido, trabajado o dormido bajo el mismo techo que una persona con tuberculosis laríngea o pulmo-

nar activa) deben tratarse para tuberculosis latente, sin importar los resultados de la prueba de tuberculina, edad o tratamientos previos, luego de haber descartado infección activa (IIA) (30-32). Además de contactos en la misma casa, deberán incluirse contactos en la institución de salud, compañeros de trabajo y cualquier otro contacto infectante que pueda demostrarse. En personas expuestas a cepas resistentes a isoniazida y/o rifampicina la decisión para usar otros agentes diferentes de isoniazida sola, rifampicina o rifabutina solas, rifampicina más pirazinamida o rifabutina más pirazinamida debe basarse en el riesgo relativo a organismos resistentes y debería hacerse con base en los patrones de resistencia locales (IIA). No se ha demostrado la utilidad de tratar personas VIH positivas con tuberculina negativas, que proceden de áreas geográficas con alta prevalencia de tuberculosis. Se recomienda repetir la prueba de tuberculina en personas que deterioran las células CD4 (a pesar de la disminución en la confiabilidad de la prueba), que fueron inicialmente negativas y pertenecen a poblaciones en las que existe un riesgo sustancial de exposición a *M. tuberculosis* (IIIB). También se recomienda repetirla en las que han mejorado las células CD4 por encima de 200/mm³ luego del tratamiento antirretroviral (IIIB), si la prueba era inicialmente negativa (30).

3.3. Mujeres embarazadas

La profilaxis se recomienda en las que tienen una tuberculina positiva o una historia de exposición a tuberculosis activa, luego de haber excluido tuberculosis activa (III A). El régimen de elección en las personas que no se han expuesto a TB resistente consiste en isoniazida diaria o bisemanal. Deberá acompañarse de piridoxina. La posibilidad de teratogenicidad indica iniciar la profilaxis después del primer trimestre.

4. Infecciones respiratorias bacterianas

4.1 Prevención de exposición

Dado que *S. pneumoniae* y *H. influenzae* son comunes en la comunidad, no existen medios para reducir la exposición.

4.2 Prevención de enfermedad

Adultos y adolescentes con más de 200 células CD4/microL deben recibir la vacuna para el neumococo 23-valente, si no la han recibido en los cinco años previos (IIB) (33-37). Igual recomendación puede hacerse para aquellos que inicialmente tenían menos que 200 células CD4 y que han aumentado a más de 200 células/mm³ en virtud del tratamiento antirretroviral (IIIC). A pesar de que no hay evidencia de beneficio clínico con la revacunación, se considera apropiado un intervalo de cinco años para el efecto (IIIC) (36). No se requiere vacuna contra *H. influenzae* tipo B por su baja incidencia en adultos (IIID). La administración de trimetoprim/sulfá para la profilaxis de *P. jiroveci* reduce la frecuencia de las infecciones respiratorias bacterianas (IIA). Sin embargo, el medicamento no debiera usarse sólo para la prevención de infecciones respiratorias, ya que puede promocionar el desarrollo de microorganismos resistentes al trimetoprim/sulfá (IIID).

4.3 Mujeres embarazadas

La vacunación contra el neumococo se recomienda en embarazadas infectadas con el VIH que no han recibido la vacuna en los cinco años previos (IIIB). Cuando sea posible, la vacunación de la embarazada debiera diferirse hasta después de iniciado el tratamiento antirretroviral, para evitar el aumento transitorio de la viremia asociado con la vacuna y prevenir así un posible aumento de la transmisión perinatal (IIIC).

5. Candidosis

5.1 Prevención de exposición

No existen medidas para reducir la exposición al hongo.

5.2 Prevención de la enfermedad

No se recomienda la prevención rutinaria debido a la efectividad del tratamiento para la enfermedad aguda, la baja mortalidad asociada con la candidosis mucosa, el potencial de seleccionar cepas de *Candida* resistentes, la posibilidad de interacción de medicamentos y el costo que se causa (IIID).

5.3 Mujeres embarazadas

Los azoles son teratogénicos (38-40). Por lo tanto, la mujeres embarazadas que los reciban para la profilaxis de candidosis, deberán recibir medidas anticonceptivas apropiadas (IIIA).

6. Criptococosis

6.1 Prevención de exposición

No existen medidas efectivas para evitarla. Prevenir la exposición a excrementos de palomas no disminuye el riesgo de adquirir *Cryptococcus neoformans*.

6.2 Prevención de la enfermedad

No se recomienda la profilaxis rutinaria por la frecuencia relativamente baja de la enfermedad, la falta de beneficios en la supervivencia asociados con la profilaxis, la posibilidad de interacciones entre medicamentos, el riesgo potencial de selección de cepas resistentes y el costo (IIID).

7. Citomegalovirus

7.1 Prevención de exposición

El *Citomegalovirus* (CMV) se excreta en Semen, Secreciones cervicales y saliva. El uso del preservativo también reduce la exposición a CMV (IIA). Los adultos y adolescentes que trabajan en instituciones escolares están en riesgo de adquirir el virus (IB). Buenas prácticas higiénicas como el lavado de las manos, reducen la exposición (IIA).

7.2 Prevención de la enfermedad

El método más importante para prevenir la enfermedad severa por CMV es la detección temprana de la enfermedad. El reconocimiento temprano es más efectivo en un paciente educado al respecto. La aparición de manchas que obstruyan la visión o autoevaluaciones de la agudeza visual al leer el periódico son útiles indicadores para consultar inmediatamente (IIIB). La evaluación del fondo del ojo por parte de un oftalmólogo es una buena práctica cuando las células CD4 son menores que 50 células/mm³ (IIIC).

8. Complejo *micobacterium avium* (CMA)

8.1 Prevención de exposición

El microorganismo es común en fuentes ambientales como comidas o aguas. No hay información que permita evitar la exposición al microorganismo.

8.2 Prevención de la enfermedad

A pesar de su conocida ubicuidad y de la frecuencia con que produce complicaciones tardías en pacientes con sida en Norteamérica y Europa, algunos informes señalan que las infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* en Latinoamérica son poco comunes. Igual sucede

en Africa (4I-47). Por tanto, aunque se recomiendan estudios más sistemáticos, el uso de profilaxis primaria *puede cuestionarse en nuestro medio*. Las guías del Departamento de Salud de EEUU recomiendan que los adultos y adolescentes infectados con VIH que tengan una cuenta de células CD4 menor que 50/microL podrían recibir profilaxis con claritromicina o azitromicina (IA). Además de conferir protección contra la enfermedad por CMA, previenen infecciones respiratorias bacterianas (IIB). Si claritromicina o azitromicina no son toleradas, se puede usar rifabutina como alternativa; las interacciones medicamentosas de esta última la hacen difícil de usar (IB) (32).

8.3 Mujeres embarazadas

La profilaxis es igual que en otros adultos y adolescentes (IIIA). Azitromicina se sugiere como la droga de elección (IIIB) (48).

Tabla 1.41
Resumen profilaxis infecciones oportunistas

| Infección Oportunista | Indicaciones de profilaxis primaria | Profilaxis primaria | Alternativa |
|-----------------------|---|--|---|
| Pneumocystosis | Candidosis orofaríngea. CD4 < 200 CD4 < 14% Entidades definitorias de sida (Categoría C del CDC) | TMP-SMX 160/800 mg/d, ó TMP-SMX 80/400 mg/d, ó TMP-SMX 160/800 mg tres veces por semana | Dapsona 100 mg/d ó Dapsona 50 mg/d + pirimetamina 50 mg/semana + ácido fólico 25 mg/semana |
| Toxoplasmosis | CD4 < 100 con serología IgG para toxoplasma positiva | TMP-SMX 160/800 mg/d, ó TMP-SMX 80/400 mg/d | Dapsona 50 mg/d + pirimetamina 50 mg/semana + ácido fólico 25 mg/semana |
| Tuberculosis* | PPD positiva Contacto cercano con tuberculoso | Isoniazida 300 mg/d por nueve meses (añadir piridoxina 50 mg/d), ó Isoniazida 900 mg dos veces por semana por nueve meses (añadir piridoxina 100 mg con cada dosis) | Rifampicina 600 mg/d por 4 meses |

| Infección Oportunista | Indicaciones de profilaxis primaria | Profilaxis primaria | Alternativa |
|---|-------------------------------------|--|-------------|
| Infecciones respiratorias bacterianas | CD4 mayor de 200 | Vacuna 23-valente para neumococo (cada cinco años) | ----- |
| Infección por virus de la influenza | Todos los pacientes | Vacuna para influenza (cada año) | ----- |
| <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) diseminado** | CD4 < 50 | Azitromicina 1200 mg/semana, ó Claritromicina 500 mg cada doce horas | ----- |

^ Excluir siempre tuberculosis activa con radiografía de torax +/- BK esputo antes de iniciar profilaxis (mejor llamada "terapia para infección tuberculosa latente") para tuberculosis.

** La profilaxis para MAC en nuestro medio ha sido cuestionada. Hasta que nuevos estudios aporten nueva evidencia, la profilaxis para MAC puede considerarse opcional.

Referencias

1. CDC. Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection and guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. MMWR 1998; 47 (No. RR-5).
2. McNaghten, AD; Hanson, DL; Jones, JL, Dworkin, MS; Ward, JW; 1999. And the Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. Aids; 13: 1687-95.
3. USPHS/IDSA Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. <http://www.hivatis.org>.
4. CDC. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-Infected persons. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Disease Society of America. MMWR 2002; 51 (No. RR-8).
5. Phair, J; Munoz, A; Saah, A; Detels, R; *et al*, and the Multi-center Aids Cohort Study Group. 1990. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with HIV-1. N. Engl J Med; 322: 61-5.

6. Kaplan, JE; Hanson, DL; Navin, TR; Jones, JL; 1998. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis*; 178: 1126-32.
7. CDC. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1989; 38 (suppl 5): 1-9.
8. CDC. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1989; 38 (suppl 5): 1-9.
9. Bozzette, SA; Finkelstein, DM; Spector, SA; *et al.* 1995. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N. Engl J. Med*; 332: 693-9.
10. Schneider, ME; Hoepelman, AIM; Schattenkerk, JKME; *et al.*, and the Dutch Aids Treatment Group. 1992. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*; 327: 1836-41.
11. Schneider, MME; Nielsen, TL; Nelsing, S; *et al.* 1995. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*; 171: 1632-6.
12. El-Sadr, W; Luskin-Hawk, R; Yurik, TM; *et al.* 1999. A randomized trial of daily and thrice weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV infected individuals. *Clin Infect Dis*; 29: 775-83.
13. Hardy, WD; Feinberg, J; Finkelstein, DM; *et al.*, for the Aids Clinical Trials Group. 1992. A controlled trial of trimetho-

- prim-Sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for Secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: Aids Clinical Trials Group protocol 021. N Engl J Med; 327: 1842-8.
14. Leoung, G; Standford, J; Giordano, M; *et al.* 1997. A randomized, double-blind trial of TMP/SMX dose escalation vs. direct challenge in HIV+ persons at risk for PCP and with prior treatment-limiting rash or fever [Abstract]. In: Abstracts of the 37th InterScience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, Abstract no. LB10.
 15. Para, MF; Dohn, M; Frame, P., Becker, S; Finkelstein, D; Walawander, A; for the ACTG 268 Study Team. 2000. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: Aids Clinical Trials Group 268 J Acquir Immune Defic Syndr; 24: 337-43.
 16. Podzamczar, D; Salazar, A; Jiménez, J; *et al.* Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. Ann Intern Med 1995; 122: 755-61.
 17. Opravil, M; Hirschel, B; Lazzarin, A; *et al.* 1995. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis; 20: 531-41.
 18. Chan, C; Montaner, J; LeFebvre, EA; *et al.* 1999. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus infected subsets intolerant of trimethoprim or Sulfamethoxazole. J Infect Dis; 180: 369-376.

19. El-Sadr, W; Murphy, RL; Yurik, RM, *et al.* 1998. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *N. Engl J. Med.* 339: 1889-95.
20. CDC. 1995 revised guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. *MMWR* 1995 44 (No. RR-4).
21. Carr, A; Tindall, B; Brew, BJ; *et al.* 1992. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with Aids. *Ann Intern Med*; 117: 106-11.
22. Podzamczar, D; Salazar, A; Jiménez, J; *et al.* 1995. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med*; 122: 755-61.
23. Opravil, M; Hirschel, B; Lazzarin, A; *et al.* 1995. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*; 20: 531-41.
24. Dworkin, M; Hanson, D; Jones, J; Kaplan, J; and the Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project (ASD). 2000. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T-lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis*; 182: 611-5.
25. Kirk, O; Lundgren, JD; Pederson, C; Nielsen, H; Gerstoft, J; 1999. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *Aids*; 13: 1647-51.

26. Furrer, H; Oparavil, M; Bernasconi, E; *et al.* 2000. Stopping primary prophylaxis in HIV-I infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. *Lancet* 2000; 355: 2217-8.
27. Mussini, C; Pezzotti, P; Govoni, A; Borghi, V; Antinori, A; d'Arminio Monforte, A; De Luca, A; Mongiardo, N; Cerri, MC; Chiodo, F; Concia, E, Bonazzi, L; Moroni, M; Ortona, L; Esposito, R; Cossarizza, A; De Rienzo, B; 2000. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis*; 181: 1635-42.
28. Miro, JM; Podzamczar, D; Pena, JM, Alberdi, J; *et al.* 2000. Discontinuation of Primary and Secondary Toxoplasma gondii Prophylaxis is Safe in HIV-I Infected Patients after Immunological Recovery with HAART. Final Results of the GESida 04/98 Study [Abstract]. In: Abstracts of the 39th InterScience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA: American Society for Microbiology, Abstract No. L16.
29. Opravil, M; Hirschel, B; Lazzarin, A; *et al.* 1995 Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 531-41.
30. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49 (No RR-6).
31. CDC. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47; (RR-20).
32. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin

for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000; 49: 183-9.

33. Dworkin, MS; Ward, JW; Hanson, DL; *et al.* 2001. Pneumococcal disease among HIV-Infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. *Clin Infect Dis*; 32 (5): 794-800.
34. Guerrero, M; *et al.* 1999. Pneumonia in HIV-Infected Patients: A case-control survey of factors involved in risk and prevention. *Aids*; 13: 1975-1981.
35. Gebo, KA; Moore, RD; Keruly, JC; Chaisson, RE; 1996. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*; 173: 857-62.
36. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (No. RR-8).
37. Breiman, RF; Keller, DW; Phelan, MA; 2000. Evaluation of effectiveness of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med*. 160: 2633-2638.
38. Pursley, TJ; Blomquist, IK; Abraham, J; Andersen, HF; Bartley, JA; 1996. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis*; 22: 336-40.
39. Aleck, KA; Bartley, DL; 1997. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J. Med Genet*; 72: 253-6.
40. Janssen Pharmaceutical Company. Product information: Sporanox (itraconazole) oral solution. In: Medical Economics Company, Inc. Physicians' desk reference. 53rd edition. Montvale, New Jersey: Medical Economics Company, Inc., 1999;1441.

41. Barreto, JA; Palaci, M; Ferrazoli, L; *et al.* 1993. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from bone marrow aspirates of AIDS patients in Brazil. *J Infect Dis* 1993; 168(3):777-9.
42. Hadad, DJ; Petry, TC; Maresca, AF; *et al.* 1995. *Mycobacterium avium* complex (MAC): an unusual potential pathogen in cerebrospinal fluid of Aids patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*; 37 (2): 93-8.
43. Kaplan, JE; Hu, DJ; Holmes, KK; *et al.* 1996. Preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons : implications for the developing world. *Am J. Trop Hyg*; 55: 1-11.
44. Fordham von Reyn, C; Arbeit, RD; Tosteson, AN; *et al.* 1996. The international epidemiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in Aids. International MAC study group. *Aids*; 10: 1025-32.
45. Koivula, T; Hoffner, S; Winqvist, N; *et al.* 1996. *Mycobacterium avium* complex sputum isolates from patients with respiratory symptoms in Guinea-Bissau. *J Inf Dis* 1996; 173: 263-5.
46. Prada, G; Torres, A; García, F; *et al.* 1992. Infección por VIH/sida. Análisis de 244 casos. *Acta Méd Col*; 17 (5): 376-82
47. Slotar, D; 2002. Pulmonary manifestations of HIV/Aids in the tropics. *Clin Chest Med*; 23(2):355-67.
48. Adair, C.D; Gunter, M; Stovall, TG; McElroy, G; Veille, JC; Ernest, JM; 1998. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol*; 91: 165-8.

I. Exposición de riesgo

1. Exposición ocupacional

Exposición ocupacional de riesgo se define como el contacto de membranas mucosas, piel no intacta o exposición percutánea por herida con objeto cortopunzante por parte de un trabajador de la salud o servicios auxiliares de instituciones de salud con fluidos potencialmente infectantes (sangre, líquido céfalo-raquídeo, líquido sinovial, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido amniótico, Semen y Secreciones vaginales o cualquier secreción visiblemente contaminada con sangre).

1.1 Estratificación del riesgo

El riesgo estimado promedio de transmisión de VIH por contacto con sangre infectada con VIH por exposición percutánea es de 0.3% y por exposición de membranas mucosas es de 0.09%. Se estima que el riesgo de transmisión por exposición de piel no intacta es menor que el de mucosas. El riesgo estimado de transmisión de VIH por contacto con fluidos distintos a sangre es desconocido pero se supone menor que el riesgo mencionado para sangre. Un estudio de casos y controles que favoreció el uso de profilaxis postexposición (PPE), mostró también que el riesgo era diferente según el tipo de exposición percutánea, siendo mayor en heridas ocurridas con agujas huecas, cuando la sangre es visible y cuando la herida es profunda.

El riesgo estimado de la exposición se determina por las características de la exposición misma y por las características de la fuente.

Si la fuente es desconocida, se debe evaluar el riesgo de que el fluido corporal o el elemento cortopunzante esté contaminado con VIH de acuerdo con la prevalencia de VIH en el lugar donde ocurrió el accidente (número de pacientes con VIH en el área, por ejemplo). En este caso, la profilaxis postexposición generalmente no está indicada, a no ser que la prevalencia de VIH en el sitio y momento del accidente sea relevante. Si

la fuente es conocida y se conoce que es seronegativo para VIH, entonces no hay indicación de profilaxis farmacológica. Si se desconoce si la fuente es VIH positivo o no, entonces se debe buscar la realización de una prueba rápida o una prueba de ELISA. Si la fuente autoriza la realización de la prueba, ésta se debe hacer sin retraso. Un resultado negativo de una prueba rápida o una prueba de ELISA permite no iniciar o discontinuar la profilaxis postexposición. Si la fuente se conoce positiva o si la prueba realizada diagnóstica VIH, el estado clínico del paciente permite estratificar aún más el riesgo. Si la fuente tiene síntomas compatibles con VIH avanzado, el riesgo de transmisión es mayor que cuando la fuente no tiene síntomas asociados con el VIH.

El riesgo asociado con la exposición misma se estratifica como se mencionó anteriormente. Cuando la exposición es de mucosas, un factor que permite estratificar el riesgo es la cantidad de sangre o líquido corporal involucrado en el incidente. Si son unas gotas, el riesgo es bajo comparado con salpicaduras masivas.

1.2 Intervenciones no medicamentosas

El sitio corporal donde ocurrió la exposición debe ser lavado con agua y jabón, en el caso de piel, y con agua en irrigación en el caso de mucosas (IIIA). No existe evidencia que soporte el uso de antisépticos pero tampoco están contraindicados. No se recomienda el uso de corrosivos o cáusticos. Una vez ocurrida la exposición, el trabajador debe contactar al personal de epidemiología hospitalaria, si está disponible, y si no está disponible debe acudir al servicio de urgencias. Se debe llenar un reporte por escrito que incluya fecha, hora, detalles de la exposición, fuente de la exposición y conducta adoptada. Todo el proceso de evaluación y toma de decisiones debe hacerse en las horas inmediatamente siguientes a la exposición (IIA). La evaluación debe considerar posible riesgo de transmisión de otros patógenos (sífilis, hepatitis B, hepatitis C) (IIA). Se debe recomendar al expuesto prácticas que permitan evitar la posible transmisión del VIH a terceros durante el período de seguimiento, mediante la utilización de condón, entre otros (ver Sección de prevención) (IIIA).

Igualmente, se debe dar soporte emocional al trabajador expuesto y a su familia. No se debe donar sangre u órganos durante el período de seguimiento.

1.3 Intervenciones medicamentosas

De estar indicada, la **profilaxis postexposición (PPE)** debe iniciarse tan pronto como sea posible. Estudios en animales sugieren que entre más rápido se inicie la profilaxis mejor, con un efecto cuestionable después de 48 a 72 horas de ocurrida la exposición. La siguiente tabla muestra las recomendaciones de PPE (IIA).

La selección de los componentes de PPE no es rígida sino que depende de la historia de resistencia y de exposición de la fuente (IIIB). De estar disponible, debe consultarse un experto en enfermedades infecciosas o VIH/sida, *pero en ninguna circunstancia se debe retrasar el inicio de PPE si está indicada (IIIB)*.

Tabla 1.42
Evaluación y manejo de las exposiciones laborales de riesgo

| Exposición | HIV sintomático | HIV asintomático | HIV desconocido | Fuente desconocida | HIV negativo |
|--|-------------------------------------|-------------------------|--|---|--------------|
| Mucosas o piel no intacta con gotas | Considere PPE de dos medicamentos | PPE de dos medicamentos | No recomendado, a no ser que la fuente tenga factores de riesgo (considerar PPE de dos medicamentos) | No recomendado, a no ser que haya una probabilidad relevante de que la exposición haya sido con paciente infectado con VIH (considerar PPE de dos medicamentos) | No PPE |
| Mucosas o piel no intacta con salpicaduras | Recomiende PPE de tres medicamentos | PPE de dos medicamentos | No recomendado, a no ser que la fuente tenga factores de riesgo (considerar PPE de dos medicamentos) | No recomendado, a no ser que haya una probabilidad relevante de que la exposición haya sido con paciente infectado con VIH (considerar PPE de dos medicamentos) | No PPE |

| Exposición | HIV sintomático | HIV asintomático | HIV desconocido | Fuente desconocida | HIV negativo |
|--|-------------------------------------|--------------------------|--|---|--------------|
| Exposición percutánea de bajo riesgo * | Recomiende PPE de tres medicamentos | PPE de dos medicamentos | No recomendado, a no ser que la fuente tenga factores de riesgo (considerar PPE de dos medicamentos) | No recomendado, a no ser que haya una probabilidad relevante de que la exposición haya sido con paciente infectado con VIH (considerar PPE de dos medicamentos) | No PPE |
| Exposición percutánea de alto riesgo | PPE de tres medicamentos | PPE de tres medicamentos | No recomendado, a no ser que la fuente tenga factores de riesgo (considerar PPE de dos medicamentos) | No recomendado, a no ser que haya una probabilidad relevante de que la exposición haya sido con paciente infectado con VIH (considerar PPE de dos medicamentos) | No PPE |

- * Bajo riesgo = aguja sólida (no hueca), herida superficial.
 PPE de dos medicamentos: AZT-3TC ó D4T-3TC. Tener en cuenta si está disponible la historia de la fuente.
 PPE de tres medicamentos: AZT-3TC- Tercer medicamento guiado según la historia de exposición y resistencia antirretroviral de la fuente; se puede usar el mismo régimen que para iniciación de ARV (efavirenz), si la historia de exposición es limitada. Si la fuente tiene una historia de exposición a múltiples regímenes o si la historia de exposición de la fuente es desconocida, considere utilizar como tercera alternativa lopinavir-ritonavir.

1.4 Monitoreo

PreScribir PPE por cuatro Semanas (IIB).

Evaluar efectos adversos dos semanas después de la iniciación de PPE (IIB), y la toxicidad al final del tratamiento.

Obtenga los mismos exámenes paraclínicos que en pacientes que inician la terapia (ver Sección de Seguimiento) (IIB).

Debe realizarse VIH-ELISA de base al trabajador expuesto en las horas siguientes al accidente (IIB).

Realizar VIH-ELISA a los tres y a los seis meses al trabajador expuesto a VIH, expuesto a fuente con estado de VIH desconocido, o fuente desconocida (IIB).

Cuando la fuente es VIH negativo no se requiere monitoreo (IIA).

2. Exposición no ocupacional

Se define como exposición no ocupacional de riesgo aquella exposición directa de mucosas, percutánea o intravenosa con fluidos corporales potencialmente infecciosos, que ocurre por fuera de circunstancias perinatales y ocupacionales relacionadas con la salud.

2.1 Estratificación del riesgo

La siguiente tabla presenta el riesgo estimado según el tipo de exposición:

Tabla 1.43
Riesgo estimado según tipo de exposición

| Ruta de exposición | Riesgo por 10.000 exposiciones a una fuente infectada con VIH |
|---|---|
| Transfusión de sangre | 9000 |
| Compartir agujas (personas que usan drogas) | 67 |
| Sexo anal receptivo | 50 |
| Punción percutánea con aguja | 30 |
| Sexo pene-vaginal receptivo | 10 |
| Sexo anal insertivo | 6.5 |
| Sexo pene-vaginal insertivo | 5 |
| Sexo oral receptivo | 1 |
| Sexo oral insertivo | 0.5 |

El CDC clasifica la exposición como de riesgo substancial de exposición a VIH y de riesgo despreciable de exposición a VIH. *Riesgo substancial* se define como exposición DE vagina, recto, ojo, boca, u otras mucosas, piel no intacta, o contacto percutáneo A sangre, Semen, Secreciones vaginales, Secreciones rectales, leche materna, o cualquier otro fluido corporal que está visiblemente contaminado con sangre, CUANDO la fuente se sabe que es VIH positiva. *Riesgo despreciable* se define como exposición DE vagina, recto, ojo, boca, u otras mucosas, piel no intacta, o contacto percutáneo A orina, Secre-

ciones nasales, saliva, sudor, o lágrimas que no están visiblemente contaminadas con sangre, SIN IMPORTAR si la fuente es positiva o negativa para VIH.

El riesgo de transmisión sexual también se incrementa si el expuesto tiene infecciones de transmisión sexual. Por eso, el diagnóstico de infecciones de transmisión sexual debe procurarse durante la valoración inicial (IIA). Similarmente, debe considerarse la posibilidad de transmisión de otras infecciones, como hepatitis B y sífilis, que puedan requerir monitoreo o manejo (IIB). En mujeres en edad reproductiva con exposición sexual existe, además, el riesgo de embarazo que debe ser tenido en cuenta.

2.2 Intervenciones no medicamentosas

Ninguna específica.

2.3 Intervenciones medicamentosas (ver anexo – flujograma)

Se recomienda PPE cuando la exposición es de riesgo sustancial, la fuente es VIH positiva y el expuesto se presenta en las 72 horas siguientes al evento (IIIA).

Si la fuente está accesible para la evaluación y obtención de exámenes, entonces debe obtenerse una prueba rápida de ser posible o un ELISA-VIH. Si el resultado es negativo, la persona expuesta no requiere PPE; si el resultado es positivo, PPE está indicada (IIIA).

Cuando el estado de VIH de la fuente es desconocido, se debe considerar PPE cuando de acuerdo con los factores de riesgo o la condición clínica se sospeche que puede estar infectada (IIIC).

Si el trabajador de la salud asesorando al expuesto no tiene la información necesaria para valorar el riesgo adecuadamente, es recomendable iniciar PPE y reevaluar después de reunir más información (IIIB).

Si la exposición es sustancial, pero el expuesto se presenta después de 72 horas de ocurrido el evento, en general no se recomienda PPE, pero debe considerarse en casos individualizados balanceando el riesgo de toxicidad con un posible mínimo beneficio de prevención de infección (estudios en animales muestran que la efectividad de PPE después de 72 horas es prácticamente nula) IIC.

Si la exposición es de riesgo despreciable no se recomienda PPE (IIIA).

Si se decide administrar PPE, se debe escoger un régimen que tenga en cuenta la historia de experiencia antirretroviral y/o resistencia viral en la fuente. Si se desconocen esas circunstancias, se debe escoger un régimen potente y bien tolerado. Se puede utilizar la misma recomendación mencionada en la sección de iniciación de la terapia (AZT-3TC-Efavirenz) si la historia de exposición a antirretrovirales en la fuente es limitada (IIIB). Si el individuo fuente tiene una historia de exposición a múltiples regímenes o si se desconoce la historia de exposición de la fuente, considere utilizar dos ITRN combinados con lopinavir-ritonavir (IIIB). De estar disponible, debe consultarse un experto en Enfermedades Infecciosas o VIH/sida, *pero en ninguna circunstancia se debe retrasar el inicio de PPE si está indicada* (IIIB).

2.4 Monitoreo

Similar al monitoreo mencionado en exposición ocupacional (IIIB).

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR 2001; 50(RR-II):I-52.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV in the United States. *MMWR* 2005; 54 (RR-2): 1-19.





Glosario

Glosario

Anemia moderada o severa: hemoglobina menor de 10 g/dL o caída de la hemoglobina de más de 3.5 g/dL.

Asesoría: conjunto de actividades confidenciales que buscan la adecuada preparación de una persona con respecto a sus conocimientos, prácticas y conductas de riesgo y de protección, antes y después de la realización de pruebas diagnósticas, que le permitan al asesorado la toma de decisiones informadas relacionadas con esas pruebas.

APB: administradoras de Planes de Beneficios (EPS, ARS, Regímenes de excepción y DTS Direcciones Territoriales de Salud para la población no asegurada).

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

Carga viral óptima: todas las siguientes: 1) Paciente con inicio o modificación reciente de la terapia que presenta una caída de dos o más log en un período de dos meses. 2) Paciente con duración de terapia de seis meses o más con carga viral menor de 400 copias. 3) Paciente con barreras de cumplimiento, tolerancia o farmacocinética corregidas en quien después de dos meses de la correc-

ción la carga viral cae al menos un log con respecto al valor previo.

Contacto cercano para tuberculosis: persona que haya vivido, trabajado o dormido bajo el mismo techo que un individuo con tuberculosis laríngea o pulmonar activa.

Exposición no ocupacional de riesgo: exposición directa de mucosas, percutánea o intravenosa con fluidos corporales potencialmente infecciosos que ocurre por fuera de circunstancias perinatales y ocupacionales relacionadas con la salud.

Exposición ocupacional de riesgo: contacto de membranas mucosas, piel no intacta o exposición percutánea por herida con objeto cortopunzante por parte de un trabajador de la salud o servicios auxiliares de instituciones de salud con fluidos potencialmente infectantes (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido amniótico, semen y secreciones vaginales).

Fracaso terapéutico: situación en la cual, a pesar de un adecuado cumplimiento (>95%), una adecuada tolerancia, de no tener razones clínicas (síndrome de mala absorción) o farmacológicas (consideraciones relativas a los alimentos, toma de productos naturales y/o farmacéuticos que interactúen con uno o más de los antirretrovirales) que puedan alterar la eficacia de los medicamentos, un paciente tiene: 1) Dos cargas virales consecutivas por encima de 400 copias después de seis meses de tratamiento; 2) Dos cargas virales consecutivas después de dos meses de iniciación de tratamiento que no muestran una reducción de al menos dos logaritmos con respecto al nivel de base.

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

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

Hiperbilirrubinemia intolerable: hiperbilirrubinemia indirecta por encima de 2.5 veces el límite normal superior y que el paciente no puede aceptar desde el punto de vista estético.

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

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

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

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

- Colesterol total:
 - Superior a 240 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular bajo (0-1 factor de riesgo cardiovascular adicional).
 - Superior a 200 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio (2 ó más factores de riesgo cardiovasculares adicionales) o en pacientes con enfermedad coronaria o su equivalente (diabetes, enfermedad arterial carotídea, enfermedad vascular arterial periférica).

- Colesterol LDL:
 - Superior a 190 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular bajo.
 - 160 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular moderado.
 - 130 mg/dL en pacientes con enfermedad coronaria o su equivalente.

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres.

ICBF: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar

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

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

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

Log: logaritmo (base 10) del número entero (de copias del virus).

Médico encargado: médico con entrenamiento en VIH (experto o con documentación de por lo menos 48 horas de práctica supervisada y 150 horas crédito de educación continua en VIH), que coordina un programa de atención a pacientes con VIH.

Médico experto: especialista en enfermedades infecciosas (avalado por el ICFES o el Ministerio de Educación) o médico que

puede documentar al menos cinco años de experiencia continua en la atención de pacientes con VIH.

MEN: Ministerio de Educación Nacional.

MPS: Ministerio de la Protección Social.

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

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

Neutropenia severa: conteo absoluto de neutrófilos menor de 500/mm³.

OBG: Organización de base comunitaria.

ONG: Organización no gubernamental.

Onusida: Programa conjunto de las Naciones Unidas que reúne esfuerzos y recursos de 10 de las organizaciones de las Naciones Unidas para dar una respuesta global al VIH/sida. En Colombia, incluye la representación de Unicef, Fnuap, Pnud OPS, Unodc, Unifem, Acnur, Oacdh, OIT y OIM.


PAB: Plan de atención básica.

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

PEI: Proyecto educativo institucional.

PVVS: personas viviendo con VIH o sida.

Síndrome de hiperlactatemia: debilidad, dolor abdominal, pérdida de peso, náuseas y/o vómito, con o sin disnea, y niveles



elevados de lactato (> 2 veces límite normal superior), y acidosis con brecha aniónica aumentada (es frecuente encontrar elevación de las transaminasas, por lo cual en un paciente que recibe ITRN con síntomas compatibles con síndrome de hiperlactatemia, el síndrome debe investigarse cuando las transaminasas se encuentran elevadas).

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

Síntomas neuropsiquiátricos severos y refractarios: síntomas neuropsiquiátricos que interfieren con el funcionamiento social y laboral, y que no mejoran en un período de 4-6 semanas a pesar de manejo médico.

Trabajador de la salud encargado de asesorar el cumplimiento (TEC): profesional de la salud (idealmente con entrenamiento en educación cognitivo-conductual basada en la teoría de autoeficacia) encargado de buscar la optimización de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Tuberculinap en paciente VIH: prueba de Mantoux que resulta en una induración de ≥ 5 mm.

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

Abac: Abacavir.



Abreviaturas

Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AINES: Antiinflamatorios noesteroides.

ALT: Transaminasa glutámico-pirúvica (SGPT).

Anti - HBc: anticuerpo anticore hepatitis B.

ARN: Ácido ribonucleico.

ARV: Antirretroviral.

AZT: Zidovudina.

BID: Dos veces al día (cada doce horas).

BK: Tinción para bacilo de la tuberculosis.

CDC: Centros de control y prevención de enfermedades de Atlanta.

CROI: Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (Conferencia de retrovirus e infecciones oportunistas).

CV: Carga Viral.

D4T: Estavudina.

DDI: Didanosina.

Ef: Efavirenz.

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos).

FTC: Emtricitabina.

HBs Ag: Antígeno de superficie de Hepatitis B.

HPV: Virus del papiloma humano.

IAC: International AIDS Conference (Conferencia Internacional de sida).

ICAAC: InterScience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Conferencia Inter-ciencias de Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia.

IDSA: Infectious Diseases Society of America (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas).

IgG: Inmunoglobulina G.

IP: Inhibidores de proteasa.

ISS: Instituto de Seguros Sociales.

ITRN (ó N): inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos.

ITRNN: inhibidores de la transcriptasa reversa no-nucleósidos.

ITS: Infecciones de transmisión sexual.

IV: Intravenoso.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

N (ó ITRN): Inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos.

n: Número.

PCR: Reacción en cadena de polimerasa.

PPD: Derivado protéico purificado (tuberculina).

PPE: Profilaxis postexposición.

QD: Una vez al día.

Ref: Referencia.

Rit, r: Ritonavir.

Rx: Radiografía.

sida: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

TEC: Trabajador encargado de asesorar el cumplimiento.

TAC: Tomografía axial computarizada.

US-PHS: United States Public Health Service (Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos).

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

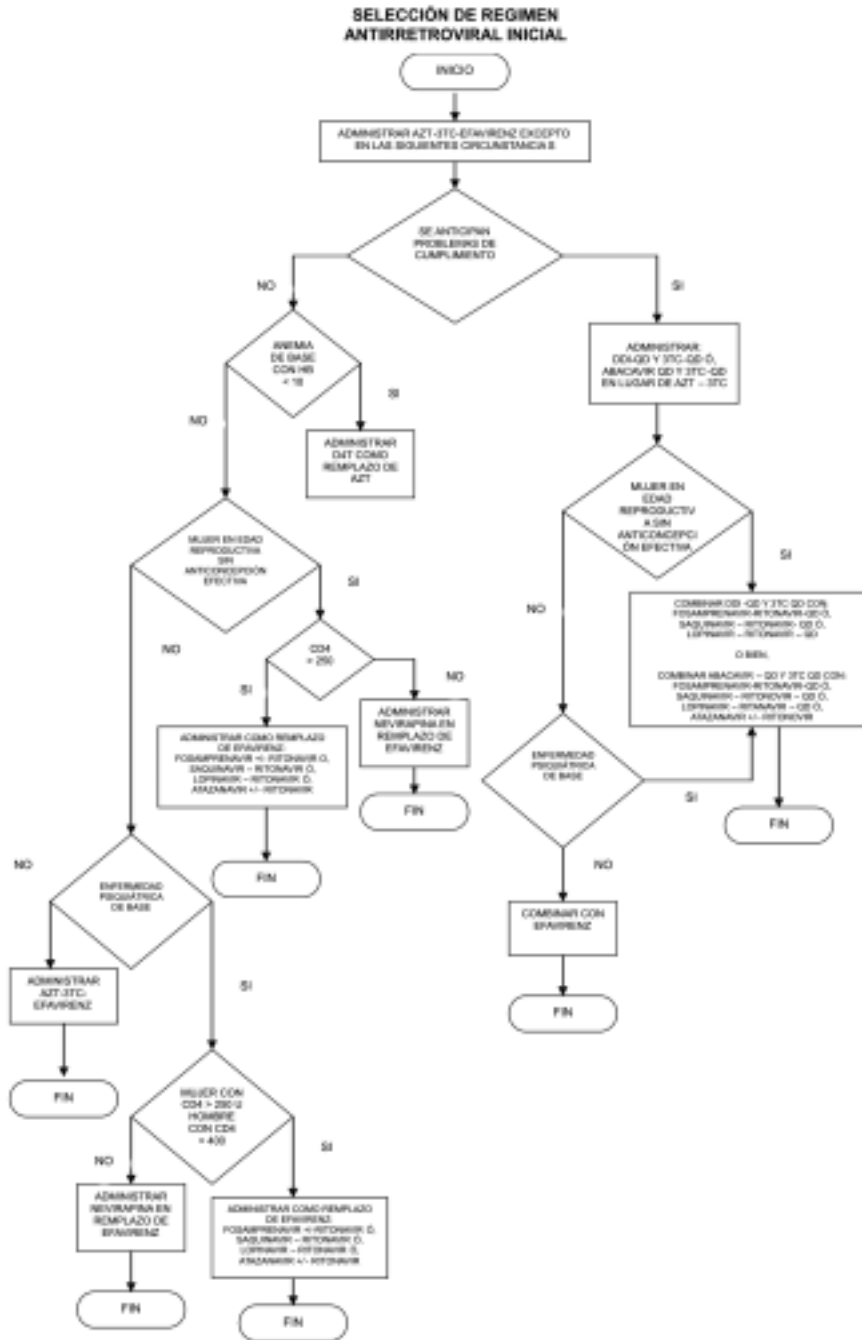
VO: Vía oral.

3TC: Lamivudina.

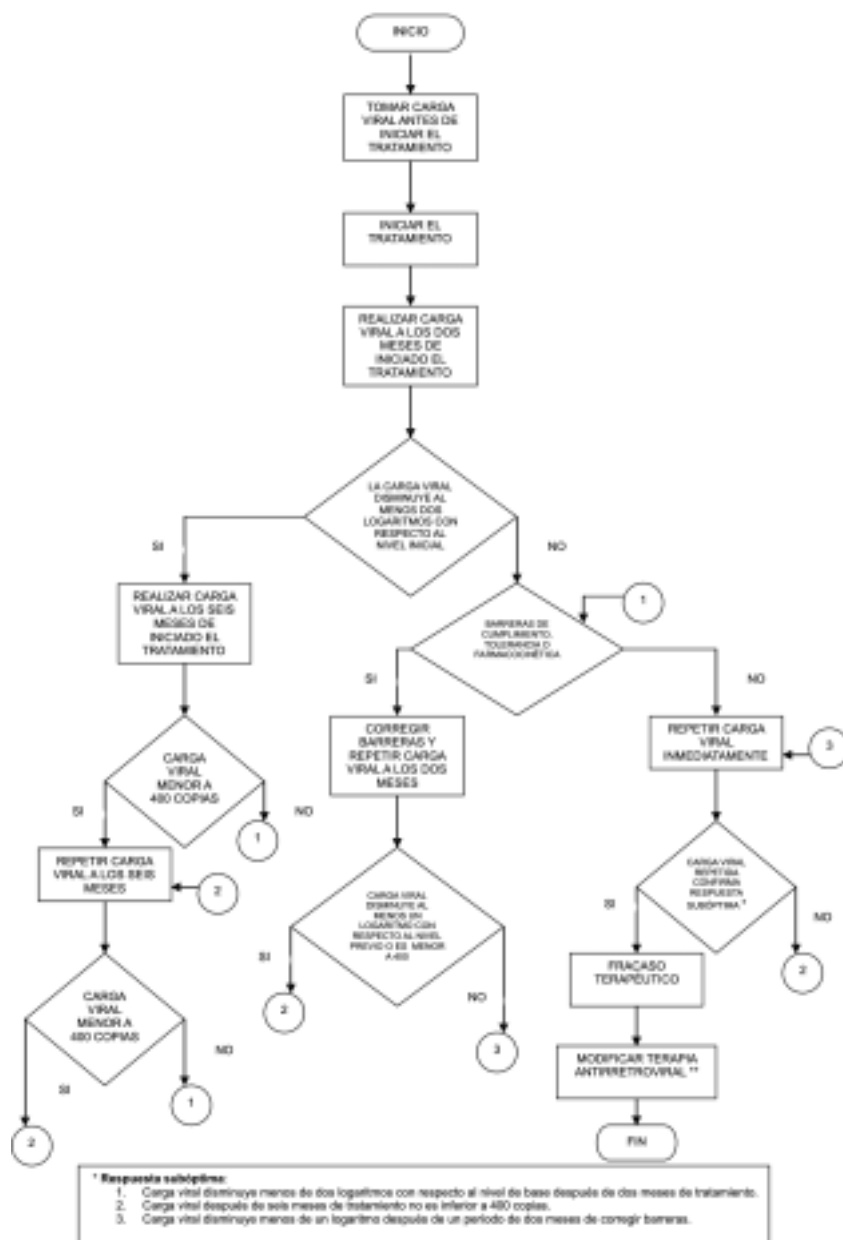




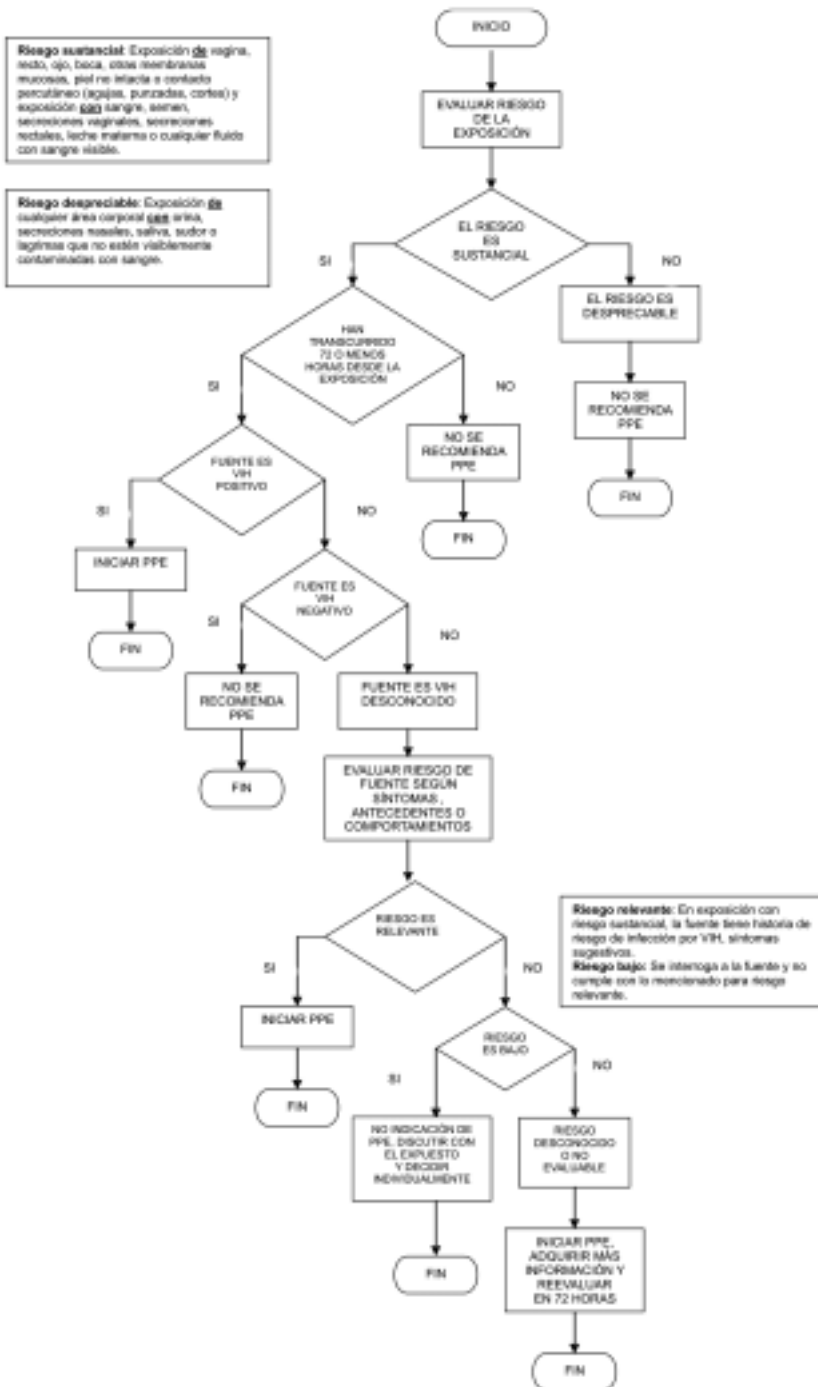
Anexos



**SEGUIMIENTO DE TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL CON CARGA VIRAL**

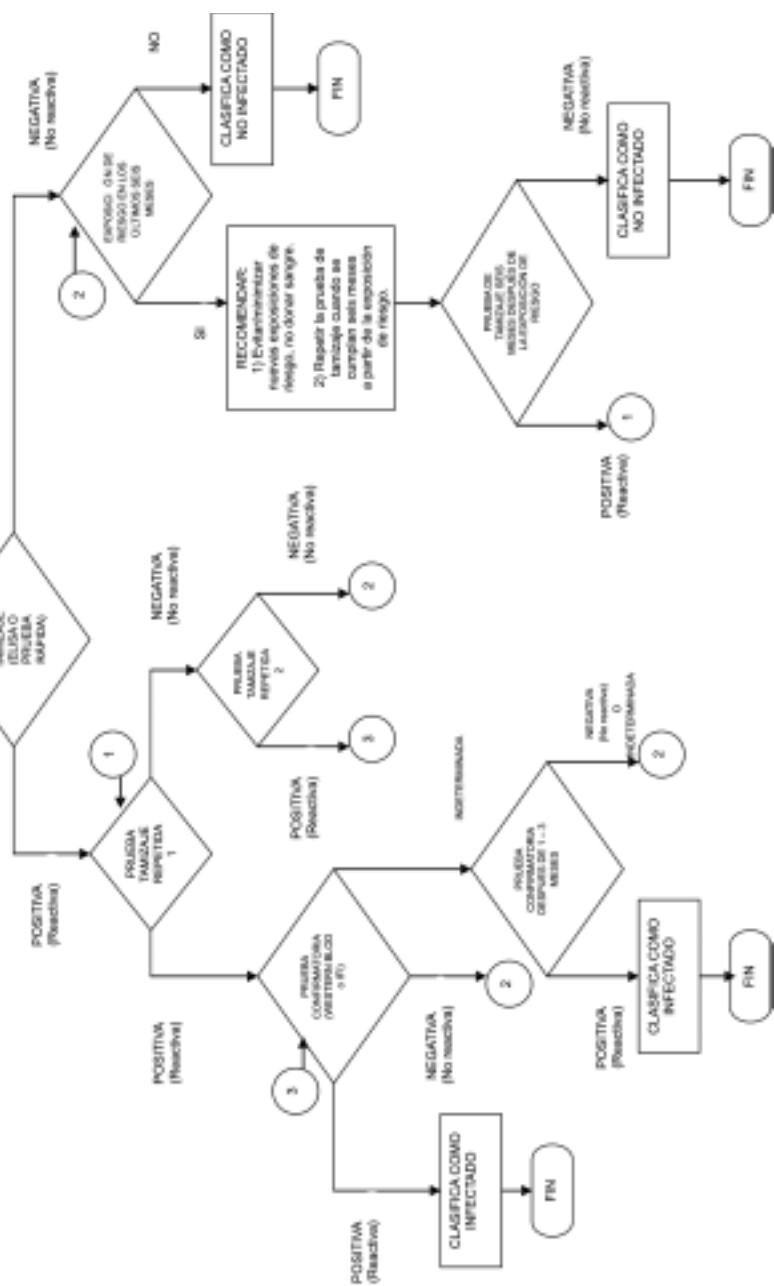


EVALUACIÓN Y MANEJO DE EXPOSICIÓN DE RIESGO NO OCUPACIONAL



DIAGNÓSTICO

** Se recomienda que al menos dos de las muestras de sangre tomadas durante el proceso diagnóstico sean muestras diferentes.



Logaritmos naturales carga viral, según el número de copias

| Número de copias | Logaritmo base 10 (log) |
|------------------|-------------------------|
| 400 | 2.6 |
| 800 | 2.9 |
| 1.000 | 3 |
| 2.000 | 3.3 |
| 3.000 | 3.47 |
| 5.000 | 3.69 |
| 8.000 | 3.9 |
| 10.000 | 4 |
| 15.000 | 4.17 |
| 20.000 | 4.3 |
| 30.000 | 4.47 |
| 40.000 | 4.6 |
| 50.000 | 4.69 |
| 75.000 | 4.87 |
| 100.000 | 5 |
| 150.000 | 5.17 |
| 200.000 | 5.3 |
| 300.000 | 5.47 |
| 500.000 | 5.69 |
| 750.000 | 5.87 |
| 1000.000 | 6 |

Formularios asesoría pre y pos-prueba

Asesoría pre-prueba

Lista de chequeo mínima de información

- Evaluación personal de los beneficios y consecuencias negativas (pros y contras) de la prueba del VIH.
- Riesgo de transmisión y cómo puede ser prevenida la infección por VIH.
- Importancia de obtener los resultados de la prueba y los procedimientos necesarios para hacerla.
- Significado de los resultados de la prueba (tanto positivo como negativo) en lenguaje entendible.
- Información concreta acerca de dónde obtener mayor información o asesoría de prevención.
- Información sobre la historia natural del VIH y cómo se puede modificar favorablemente como resultado de la detección precoz de la infección.
- Información general acerca de la existencia de terapias efectivas para la infección por VIH.
- Información que permita anticipar y mitigar los posibles efectos e impactos psicosociales.
- Información sobre derechos y deberes, y acceso a servicios.

Espacio para que el asesorado pueda hacer preguntas y resolver dudas.

Espacio para que el asesorado lea el consentimiento informado.

Espacio para que el asesorado resuelva preguntas referentes al consentimiento informado.

Firma del consentimiento informado.

Asesoría pos-prueba

Lista mínima de chequeo para entrega de resultados negativos o positivos

- Informar el resultado verbalmente.
- Entregar el reporte físico del resultado.
- Explicar la interpretación del resultado.
- Hacer entender al paciente que puede persistir en riesgo si el resultado fue negativo, y que puede reinfectarse si el resultado es positivo.
- Reforzar recomendaciones sobre prácticas dirigidas a disminuir el riesgo de infección por VIH.
- Considerar la remisión del paciente/cliente a servicios más especializados para optimizar la prevención de la transmisión (sicología, rehabilitación de drogas, etc.).
- Recomendar la repetición de la prueba para aquellos con resultado negativo que han tenido conductas de riesgo recientes (seis meses).
- Espacio para resolver preguntas.
- Documentar por escrito que se realizó la asesoría pos-prueba.

Lista de chequeo adicional para entrega de resultados positivos

- Repetir la información sobre la historia natural de la enfermedad.
- Repetir la información sobre la existencia de terapias efectivas y cómo cambian éstas la historia natural.
- Explicar la importancia de cumplir minuciosamente con el tratamiento cuando esté indicado.
- Educar sobre los riesgos reales para los seres queridos y las precauciones necesarias en la vida diaria.
- Mencionar la confidencialidad de la información.

- Recomendar la notificación a las personas que puedan estar infectadas (parejas sexuales, personas que compartan agujas, etc.).
- Recomendar la no donación de sangre, plasma u órganos.
- Evaluar el impacto psicológico de la entrega del resultado y remitir a servicios especiales de considerarse necesario (psicología, psiquiatría, urgencias).
- Recomendar y facilitar la búsqueda de apoyo social y familiar.
- Delinear las opciones de atención dentro del sistema.
- Referir (y programar seguimiento) al personal de salud encargado de la atención (médico, psicóloga, trabajo social y nutrición) dentro del sistema al que pertenece el paciente.
- Discutir con el paciente sus planes para los próximos días y sus expectativas a corto, mediano y largo plazo.

Categorías para definir si el paciente es sintomático

Condiciones clínicas clasificadas como B o C por los centros de control y prevención de enfermedades de Atlanta (CDC)

Categoría B:

- Herpes zoster en más de una ocasión o en una ocasión que compromete más de un dermatoma.
- Candidiasis oral.
- Candidiasis vulvo-vaginal que es persistente, frecuente o que responde pobremente al tratamiento.
- Displasia cervical moderada o severa, o carcinoma *in situ* de cérvix.
- Fiebre mayor de 38.5°C por más de un mes.

- Diarrea por más de un mes.
- Pérdida de peso de más del 10%.
- Angiomatosis bacilar.
- Púrpura trombocitopénica idiopática.
- Enfermedad pélvica inflamatoria.
- Neuropatía periférica.
- Listeriosis.
- Leucoplaquia vellosa oral.

Categoría C:

- Síndrome de desgaste asociado con VIH (pérdida de peso de más del 10% con diarrea de más de un mes de evolución, o con debilidad crónica, o fiebre de más de un mes de duración).
- Demencia asociada con el VIH (deterioro cognitivo o de otras funciones que interfiere con las actividades laborales y/o rutinarias).
- Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar.
- Tuberculosis extrapulmonar o pulmonar.
- Neumonía por *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*).
- Toxoplasmosis de órgano interno.
- Infección por citomegalovirus (CMV) de cualquier órgano excepto hígado, bazo, o ganglios linfáticos.
- Cáncer de cérvix invasivo.
- Neumonía bacteriana recurrente (2 ó más episodios en un año).
- Herpes simple con úlceras mucocutáneas de más de un mes de duración o causando bronquitis, neumonitis o esofagitis.

- Criptococosis extrapulmonar.
- Histoplasmosis extrapulmonar.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma de Burkitt, inmunoblástico, o primario del sistema nervioso central.
- Diarrea por *Isospora belli* o *Cryptosporidium* de más de un mes de duración.
- Septicemia por *Salmonella* (no tifoídica).
- Infección diseminada por *Mycobacterium avium* (MAC)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Coccidiodomicosis extrapulmonar.

GUÍA PARA EL MANEJO DE VIH/SIDA BASADA EN LA EVIDENCIA - COLOMBIA

Participantes reuniones de consenso

| ACTOR | INSTITUCION | NOMBRE |
|--|---|-------------------------|
| Secretarías de Salud | Secretaría de Salud de Cundinamarca | Oriando Rodríguez |
| | Secretaría de Salud de Cundinamarca | Inés Elvira Ojeda |
| Universidades | Universidad Nacional de Colombia - Salud Pública | Marta Lucía Albate |
| Asociación Colombiana de Infectología / infectólogos | Pontificia Universidad Javeriana - Unidad de Infectología | Carlos Álvarez |
| Asociación Colombiana de Infectología / infectólogos | Hospital Simón Bolívar - Departamento de Medicina Interna | Eilen de Mendivelson |
| Asociación Colombiana de Infectología / infectólogos | Hospital Simón Bolívar - Departamento de Medicina Interna / Clínica del Niño | Talianda Rodríguez |
| Seguro Social / Ministerio de la Protección Social | ESE Luis Carlos Galán - Clínica San Pedro Claver / Ministerio de la Protección Social | Carlos Hernández |
| Ministerio de la Protección Social | Dirección de Salud Pública | Ricardo Luque |
| Ministerio de la Protección Social | Dirección de Salud Pública | Luis Ángel Moreno |
| Ministerio de la Protección Social | Dirección de Gestión de la Demanda | Guillermo Córdoba |
| Ministerio de la Protección Social | Programa de Apoyo a la Reforma de Salud - PARS | Adriana Pulido |
| Ministerio de la Protección Social | Programa de Apoyo a la Reforma de Salud - PARS | Leonardo Cubillos |
| Fedesauid | Fundación Santa Fe de Bogotá | Guillermo Prada |
| OPS / OMS | Programa VIH/sida | Bertha Gómez |
| Onusida | | Ricardo García |
| Onusida | Programa Madre - Hijo | Sida Caicedo |
| Asociaciones de usuarios | Asociación de Usuarios ISS | Fernando Segura |
| Asociaciones de pacientes | Defensoría del Pueblo | Marta Lucía Qualleros |
| Asociaciones de usuarios | Fundación Positivos por la Vida | Gustavo Campillo |
| Asociaciones de usuarios | Fundación Contigo | Jaime Rojas |
| Asociaciones de usuarios | ASVIHDA | María Elcy Gómez |
| EPS | Servicio Occidental de Salud SA EPS - SOS | Marta Lucía Ospina |
| EPS | Servicio Occidental de Salud SA EPS - SOS | José Ivo Montaña |
| EPS | Susalud | José Miguel Abad |
| EPS | Saludcoop EPS | Juan Alberto Benavides |
| EPS | Colmédica | Luz Stella Jiménez |
| EPS | Compensar EPS | María Luisa Latorre |
| EPS | Compensar EPS | María Alexandra Sánchez |
| EPS | Seguro Social | María Mercedes Muñoz |
| EPS | Seguro Social | Eva Cecilia Parra |
| EPS | Salud Total | Omar A. Cuevas |
| EPS | Sánitas | Ana María Castillo |
| EPS / ARS | Gestar Salud | Arieth Mercado Arias |

