

GUIA PARA EL MANEJO DE VIH / SIDA
Basada en la Evidencia
COLOMBIA



Libertad y Orden

Ministerio de la Protección Social
República de Colombia



FEDESALUD

Fundación para la Investigación y Desarrollo de
la Salud y la Seguridad Social

GUIA PARA EL MANEJO DE VIH / SIDA
Basada en la Evidencia
COLOMBIA

GUIA PARA EL MANEJO DE VIH / SIDA
Basada en la Evidencia
COLOMBIA

Líder Elaboración
Carlos A. DíazGranados M.D. Infectólogo
M.S. Investigación Clínica

Colaboradores:
Carlos Álvarez M.D. Infectólogo
Guillermo Prada M.D. Infectólogo

Panel de Expertos: Asociación Colombiana de Infectología (ACIN)

Coordinación FEDESALUD
Carlos Sarmiento MD. MSP.
Félix Martínez MD. MSP.

Acompañamiento Institucional
Adriana Pulido, Programa de Apoyo a la Reforma MPS
Ricardo Luque Núñez, Dirección General de Salud Pública MPS
Guillermo Córdoba, Dirección de Gestión de la Demanda MPS

Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social
Bogotá, 2005



DIEGO PALACIO BETANCOURT
Ministro de la Protección Social

RAMIRO GUERRERO CARVAJAL
Viceministro Técnico

EDUARDO JOSÉ ALVARADO SANTANDER
Viceministro de Salud y Bienestar

JORGE LEÓN SÁNCHEZ MESA
Viceministro de Relaciones Laborales

ALFREDO LUIS RUEDA PRADA
Director General de Gestión de la Demanda

TERESA TONO RAMIREZ
Directora Ejecutiva del Programa de Apoyo a la Reforma en Salud

JAIME RAMIREZ MORENO
Coordinador Técnico Científico del Programa de Apoyo a la Reforma en Salud



FELIX LEÓN MARTÍNEZ MARTÍN
Presidente

CARLOS ARTURO SARMIENTO LIMAS
Vicepresidente

SAUL HERNANDO GUZMÁN CASTILLO
Revisor Fiscal

INDICE

	No. Página
INTRODUCCION	5
DESARROLLO DE LAS GUIAS	7
1. METODOLOGIA, DESCRIPCION DEL PROCESO, PARTICIPACION DE EXPERTOS Y USUARIOS	7
1.1. Revisión Guías Existentes	7
1.2. Formulación Preguntas Clave y Definición Temas para Abordaje Mediante GPC	9
1.3. Revisión Sistemática de la Evidencia Científica	9
2. ALCANCE Y OBJETIVOS	13
3. JUSTIFICACION DE LA GUIA	13
4. POBLACION OBJETO DE LA GUIA	13
5. METODOLOGIA DE EXTRACCION DE INFORMACION	14
5.1. Prevención	14
5.2. Diagnóstico – Detección	14
5.3. Atención	15
5.4. Valoración Inicial	15
5.5. Tratamiento Antirretroviral	16
5.6. Seguimiento del Paciente Infectado	17
5.7. VIH y Embarazo	17
5.8. Profilaxis de Infecciones Oportunistas	18
5.9. Exposición de Riesgo	18
GUIA DE PRACTICA CLINICA VIH/SIDA 2005	19
ASPECTOS CLINICOS	23
1. PREVENCIÓN	23
1.1. Transmisión Madre - Hijo	23
1.2. Transmisión Sexual	23
1.3. Transmisión Parenteral	26
2. DIAGNOSTICO – DETECCION	28
2.1. Generalidades de Asesoría, Detección y Remisión	28
2.2. Pruebas para Detección: Características, Interpretación, Frecuencia y Calidad	29
2.3. Detección en el Adolescente y Adulto (No Gestante) Asintomático	37
2.4. Detección en el Adolescente y Adulto (No Gestante) Sintomático	38
2.5. Detección en la Gestante	39
2.6. Detección en el Hijo de Mujer Infectada	41
3. ATENCION	46
3.1. Médico Encargado	46
3.2. Componentes del Programa de Atención	46
4. VALORACION INICIAL	50
4.1. Marco General	50
4.2. Presentación de la Evidencia	50
4.3. Recomendaciones	52
5. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	57
5.1. Momento de Iniciación de la Terapia	57
5.2. Selección Inicial de Antirretrovirales	61
5.3. Modificación de la Terapia Antirretroviral	71
5.4. Fracaso Terapéutico	79

5.5. Uso de Pruebas de Genotipificación	86
5.6. Optimización del Cumplimiento – Factores del Paciente	88
6. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE INFECTADO	102
6.1. Seguimiento Clínico	102
6.2. Seguimiento de Laboratorio	104
7. VIH Y EMBARAZO	116
7.1. Marco General	116
7.2. Presentación de la Información	116
7.3. Recomendaciones	119
7.4. Evaluación Inicial y Seguimiento de la Gestante Infectada	122
7.5. Profilaxis del Recién Nacido de Mujer Infectada o de Mujer con Prueba de Tamizaje Positiva o Duda con Pruebas Confirmatorias Pendientes	122
7.6. Seguimiento del Hijo de Mujer Infectada	
8. PROFILAXIS DE INFECCIONES OPORTUNISTAS	123
8.1. Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	125
8.2. Encefalitis por <i>Toxoplasma gondii</i>	125
8.3. Tuberculosis	127
8.4. Infecciones Respiratorias Bacterianas	128
8.5. Candidosis	129
8.6. Criptococosis	130
8.7. Citomegalovirus	130
8.8. Complejo <i>Micobacterium avium</i> (CMA)	130
9. EXPOSICION DE RIESGO	130
9.1. Exposición Ocupacional	136
9.2. Exposición No Ocupacional	139
ANEXOS	143

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 costo 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 éstos 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 específicas¹. 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 solo 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

¹ Field MJ, Lohr KN (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.

desempeño; establecer necesidades de recursos (físicos, humanos, monetarios, de tecnología) y estandarizar y mejorar la gestión clínica permitiendo contención de costos.

Así mismo 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 intervenciones incluídas 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 salud².

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 por tanto 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 tanto, dentro del mismo proceso de elaboración de la GPC se han previsto los métodos de difusión que faciliten dicha aplicación. Algunos estudios³ han mostrado como 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 otros⁴, o Larizgoitia y otros⁵.

En este sentido, es necesario considerar los siguientes aspectos, señalados por Grimshaw y otros⁶:

² Rossi, Saenz 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 FB and Garfield JM. Clinical Judgment and Clinical practice guidelines. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16⁽¹⁾, 1050-60.

⁵ Larizgoitia I, Rodríguez JR, Granados A y Comité Asesor Científico. ¿Cómo se toman las decisiones clínicas en Atención Primaria? Opinión de los profesionales. Barcelona: Coopers & 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.

- 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 la 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 solo 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 GUIAS

1. 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)⁷ 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, construídas 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 seleccionando 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 a la propuesta presentada y aprobada por el Ministerio de la Protección Social:

1.1. Revisión Guías Existentes

Inicialmente se conformaron 3 equipos para la revisión de las guías correspondientes a cada una de las enfermedades objeto, conformados 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

⁷ www.sign.ac.uk

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 5 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)⁸.

Para la evaluación de la calidad de las Guías de Práctica Clínica, se utilizó AGREE⁹, 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.

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.

⁸ <http://ngc.org/>

⁹ www.agreecollaboration.org

- 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, 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.

1.2. Formulación Preguntas Clave y Definición 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 llevo a cabo la primera reunión de consenso para la formulación de las preguntas clave (PCE)¹⁰, con base en el formato PICO¹¹ (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”.

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 temas objeto de guía y se separaron aquellas que hacían referencia a aspectos del modelo de atención, que se trabajó en el mismo proyecto.

1.3. Revisión Sistemática de la Evidencia Científica

Con base en el método de Medicina Basada en Evidencia (MBE)¹² 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 reunión de consenso, se llevó a cabo ésta para identificar artículos científicos capaces de responder cada pregunta.

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 MBE. 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; 284: 2382-2383

Para ésta 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 a 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-USPHS¹³, y la adaptación española de Jovell.¹⁴

Tabla No. 1 Clasificación de la evidencia científica^a	
I.	1. Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado de forma apropiada.
	2. Meta análisis de alta calidad
	3. Meta análisis bien conducido (resultados de una colección de estudios con riesgo de sesgos)
II.	1. Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación
	2. Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención.
III.	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, poblacionales o informes de comités de expertos, incluidos los consultados en el proceso de desarrollo de esta Guía. Series clínicas sin grupo control. Conferencias de consenso
IV.	Anécdotas o casos clínicos – Opinión
	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

¹³ <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v32n6/001571/001571.web.pdf>

¹⁴ Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc) 1995; 105: 740-743);

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 con relación a 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 llevo 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
 Alvaro 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.

Así mismo, 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, quienes participaron en las reuniones de consenso.

Tabla No. 3 Participantes reuniones de consenso

ACTOR	INSTITUCION	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.	Susalud	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	Arleth 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 Alvarez
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 / <i>Clínica del Niño</i>	Tailandia Rodríguez
Seguro Social / Ministerio de la Protección Social	E.S.E. Luis Carlos Galán - Clínica San Pedro Claver / <i>Ministerio de la Protección Social</i>	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
Fedesalud	Fundación Santa Fé 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

Asociaciones de Usuarios	ASVIHDA	María Elcy Gómez
--------------------------	---------	------------------

2. 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.

3. 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 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 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 costo 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 PVVS¹⁵
- 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 de tratamiento y la mortalidad por la enfermedad.

4. POBLACIÓN OBJETO DE LA GUÍA

¹⁵ Personas Viviendo con VIH y SIDA

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.

5. 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:

5.1. Prevención

Para la evaluación de evidencia existente para prevenir 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 y 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 27647 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.

5.2. 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 14 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 5 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 (INVIMA) acerca de las pruebas de detección de VIH aprobadas para comercialización en Colombia.

5.3. Atención

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

- 1) (HIV OR AIDS) AND (quality of care, accessibility, coordination, comprehensiveness) AND (primary care).
- 2) (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:

- 1) Nutritional evaluation AND prognosis AND HIV.
- 2) Social work AND HIV AND prognosis.
- 3) Social support AND AIDS AND adherence.

Se revisaron los títulos considerados relevantes.

5.4. Valoración Inicial

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

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

5.5. 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-1 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 regimen 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 (clinical 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 síndrome 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 o/y 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.

5.6. 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-1.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.

5.7. 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).

5.8. 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)).

5.9. 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.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA VIH/SIDA 2005

(Versión Completa elaborada por FEDESALUD
para el Ministerio de la Protección Social)

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS – GLOSARIO (ORDEN ALFABÉTICO)

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.

Brote cutáneo severo: brote con componente vesicular, ampollosa o descamativa o que se acompaña de fiebre o/y compromiso de mucosas (en pacientes que reciben nevirapina y desarrollan brote cutáneo severo debe investigarse la co-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 2 o más log en un período de 2 meses. 2) Paciente con duración de terapia de 6 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 corrección la carga viral cae al menos 1 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 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 cefalo-raquídeo, 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 6 meses de tratamiento; ó 2) Dos cargas virales consecutivas después de 2 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 para-clínica severa y persistente: elevación de transaminasas por encima de 5 veces el límite normal superior, y que no mejora a pesar de CONTINUAR el tratamiento antiretroviral en un período de 4 a 8 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 3 meses de dieta y ejercicio.

Hiperlipidemia de riesgo y refractaria: cumple con la definición de hipertrigliceridemia moderada o severa y refractaria o/y 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 de manejo óptimo con terapia hipolipemiente (dosis máximas toleradas de estatinas permitidas por lo menos durante 3 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 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 7 deposiciones al día o interferencia con funcionamiento social o laboral, o signos de depleción de volumen) que no mejora con terapia farmacológica y dietaria.

Lipo-atrofia 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 5 años de experiencia continua en la atención de pacientes con VIH.

Nefritis por indinavir: parcial de orina anormal con sedimento y creatinina repetida por encima de 2, 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.

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

Síndrome de hiperlactatemia: debilidad, dolor abdominal, pérdida de peso, náuseas o/y 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 8 semanas de tratamiento con abacavir de brote cutáneo asociado a 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 auto-eficacia) encargado de buscar la optimización de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

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

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

ABREVIATURAS UTILIZADAS

Abac: Aabacavir.

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

AINES: Anti-inflamatorios no-esteroides.

ALT: Transaminasa glutámico-pirúvica (SGPT).

Anti – HBc : Anticuerpo Anti-core Hepatitis B.

ARN: Ácido Ribonucleico.

ARV: Antirretroviral.

AZT: Zidovudina.

BID: Dos veces al día (cada 12 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 post-exposición.

QD: Una vez al día.

Ref: Referencia.

Rit, r : Ritonavir.

Rx: Radiografía.

SIDA: Síndrome de Inmuno-Deficiencia 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.

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.

1. PREVENCIÓN

1.1. 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”.

1.2. Transmisión Sexual

1.2.1. 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 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.

1.2.2. 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

6 comunidades, en donde se tamizaron alrededor de 1000 adultos por comunidad entre 15 y 54 años y se siguieron por 2 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 manejo sintomático de las ITS, visitas regulares de supervisión y educación en ITS. 12537 individuos fueron reclutados. 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, $p=0.007$), demostrando 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 3 meses) en 4296 hombres VIH negativos, quienes tenían relaciones sexuales con otros hombres, con seguimiento cada 6 meses (entrevista y serología VIH) por 4 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 No. 4 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	110	Mediana de	8.7	2.3	10.7	4.6	Límite

	mujeres VIH-, pareja estable VIH+		18 meses					
--	-----------------------------------	--	----------	--	--	--	--	--

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 2189 hombres homosexuales y bisexuales VIH negativos en el momento del inicio del estudio, que fueron seguidos por 2633 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.

1.2.3. 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).

1.3. Transmisión Parenteral

1.3.1. 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”.

1.3.2. 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)

1.3.3. 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. Así mismo 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 a las prácticas sexuales.

REFERENCIAS

1. Holmes KK. Randomized Trials of HIV/STI Prevention: What has work, what hasn't and why. Maxwell Findland Lecture. 42nd Meeting of the IDSA, Boston, MA, 2004. Abstract 97.
2. Holmes KK. Preventing Sexual Transmission of Infections: What works? Maxwell Findland Lecture. 42nd Meeting of the IDSA, Boston, MA, 2004. (disponible en línea).
3. Grosskurth H, Mosha F, Todd J. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet* 1995;346(8974):530-6.
4. Koblin B, Chesney M, Coates T, 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* 2004;364(9428):41-50.
5. Musicco M, Lazzarin A, Nicolosi A, et al. Antiretroviral treatment of men infected with human immunodeficiency virus type 1 reduces the incidence of heterosexual transmission. *Arch Intern Med* 1994;154(17):1971-6.
6. Saracco A, Musicco M, Nicolosi A, et al. Man-to-woman sexual transmission of HIV: longitudinal study of 343 steady partners of infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6(5):497-502.
7. de Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *N Engl J Med* 1994;331(6):341-6.
8. Deschamps MM, Pape JW, Hafner A, Johnson WD. Heterosexual transmission of HIV in Haiti. *Ann Intern Med* 1996;125(4):324-30.
9. Hira SK, Feldblum PJ, Kamanga J, et al. Condom and nonoxydol-9 use and the incidence of HIV infection in serodiscordant couples in Zambia. *Int J STD AIDS* 1997;8(4):243-50.
10. Weller S, Davis K. Condom Effectiveness in Reducing Heterosexual HIV Transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;2. (última actualización Mayo 20-2004).
11. Pinkerton SD, Abramson PR. Effectiveness of Condoms in Preventing HIV transmission. *Soc Sci Med* 1997;44(9):1303-12.
12. Silverman B, Gross T. Use and Effectiveness of Condoms During Anal Intercourse: A Review. *Sexually Transmitted Diseases* 1997;24(1):11-17.
13. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, et al. Per-Contact Risk of Human Immunodeficiency Virus Transmission between Male Sexual Partners. *Am J Epidemiol* 1999;150(3):306-311.
14. Schmunis GA, Zicker F, Cruz JR, Cuchi P. Safety of blood supply for infectious diseases in Latin American countries, 1994-1997. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65(6):924-930.

2. DIAGNÓSTICO – DETECCIÓN

La detección precoz de la infección de 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).

2.1. Generalidades de Asesoría, Detección y Remisión

2.1.1. 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).

2.1.2. 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 al sexo, edad, orientación sexual y cultural del individuo. Se recomienda que el asesor tenga las siguientes características y destrezas:

1. Entrenamiento en asesoría para prevención de VIH.
2. Creer que la asesoría puede hacer la diferencia
3. Interés genuino en el proceso de asesoría.
4. Saber escuchar.
5. Habilidad para usar preguntas abiertas-cerradas más que cerradas-cerradas.
6. Habilidad y comodidad para manejar un estilo de negociación interactiva más que persuasiva.
7. Habilidad para construir una atmósfera de ayuda y de confianza con el entrevistado.
8. Estar informado en los riesgos de transmisión específica de VIH.
9. Habilidad para permanecer centrado en las metas de reducción de riesgo.
10. Comodidad para discutir comportamientos de riesgo específicos de VIH.
11. Neutralidad de forma que permita al propio consultante la toma de decisiones.
12. 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 independiente de si acepta o no la prueba debe recibir la siguiente información:

1. Evaluación personal de los beneficios y consecuencias negativas (pros y contras) de la prueba del VIH;
2. Riesgo de transmisión y cómo puede ser prevenida la infección por VIH;
3. La importancia de obtener los resultados de la prueba y los procedimientos necesarios para hacerla.
4. El significado de los resultados de la prueba en lenguaje entendible;
5. Información concreta acerca de dónde obtener mayor información o asesoría de prevención;
6. Información sobre la historia natural del VIH y como se puede modificar favorablemente como resultado de la detección precoz de la infección;
7. Información general acerca de la existencia de terapias efectivas para la infección por VIH;
8. Brindar información que permita anticipar y mitigar los posibles efectos e impactos psicosociales;
9. Información sobre derechos y 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 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 supervisión de los asesores. 4) Evitar el uso de la asesoría para recolectar información. 5) Evitar dar información innecesaria.

Una vez se ha diagnosticado 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 la consejería 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.

2.2. 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.

2.2.1. 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 pueden ser relevante si se realizan 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 a 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 solo 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 INVIMA¹⁶. 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%).

¹⁶ <http://www.invima.gov.co/version1>

Tabla No. 5 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	Sí necesita	99.8% (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	Sí 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 No. 6 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 No. 7 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) 72375 Genscreen Plus HIV AgAb (96 Test)
Biorad Laboratories	72278 Genscreen HIV 1/2 Versión 2 (96 Test) 72279 Genscreen HIV 1/2 Version 2 (480 Test)
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
Orgenics-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 No. 8 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	Orgenics Israel
CORE HIV 1&2	Core Diagnostics
HIV 1 / 2 Rapid Tests Device	Acon Laboratories

Tabla No. 9 Pruebas rápidas mencionadas en revisión de literatura

Nombre	Número de muestras	Sitio de evaluación	Sensibilidad	Especificidad	Referencia
Efoora 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	Africa Occ.	99.5%	98.4%	18
Genie II	1039	Africa Occ.	98.2%	100%	18
Rapid Check HIV1&2	236*	Brazil	100%	98.9%	19
Rapid Check HIV1&2	161**	Brazil	100%	100%	19
Determine	236*	Brazil	98.5%	96.9%	19
Determine	161**	Brazil	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 – 99.8%	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 No. 10 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	98.1	99.3	4-12
SD Bioline 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	Orgenics Ltd	Plasma, suero	2 – 30	99.4	95.6	0.65-0.7

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

Tabla No. 11 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 Orgenics	98.8%	98.9%	2.5
Seron Immuno Tab*	Serion Immunodiagnostica	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 Orgenics	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 rapad 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 Orgenics	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	Orgenics	100%	99.4%	2
EasiDot HIV/EasiSpot HIV	Nubenco Diagnostics	95.3%	71.3%	----

* Estas pruebas ya no se encuentran en producción según la OMS.

2.2.2. 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 12 lista las pruebas confirmatorias aprobadas por el INVIMA.

Tabla No. 12 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

2.2.3. Pruebas de Detección de Ácidos Nucléicos

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).

2.2.4. Interpretación de Pruebas (ver anexo - flujograma diagnóstico)

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 6 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 6 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 ó 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-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; ó 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 nucléico (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.

2.2.5. 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 sero-conversión 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 dado 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 3 y los 6 meses en individuos que han tenido exposición ocupacional y no ocupacional de riesgo.

2.2.6. Calidad de los Resultados

Los laboratorios que hacen pruebas de detección de VIH deben asegurar una alta calidad no solo durante el desarrollo de la prueba sino también en el periodo pre-analítico (recolección de la muestra, almacenamiento, rotulado, transporte) y post-analítico (validación del resultado e informe); la mayoría de errores ocurren en estos dos últimos periodos (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.

2.3. Detección en el Adolescente y Adulto (No Gestante) Asintomático

2.3.1. Indicaciones de Actividades de Asesoría y Detección (IIIB)

- 1) 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).
- 2) Individuo que tiene o ha tenido relaciones sexuales no protegidas con preservativo.
- 3) Personas con antecedentes de infecciones de transmisión sexual o a quienes se les diagnostica infección sexual asintomática.
- 4) Persona que usa drogas intravenosas.
- 5) Persona con antecedentes de tatuajes o piercing cuando se han usado instrumentos compartidos sin adecuada desinfección o esterilización.
- 6) Sujeto fuente e individuo expuesto al riesgo (ver sección de exposición de riesgo).
- 7) A la pareja en la consulta preconcepcional o de planificación familiar.
- 8) Solicitud voluntaria de la prueba por parte del individuo/paciente.

2.3.2. Pruebas Presuntivas (de Tamizaje) Recomendadas

- 1) 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 al algoritmo)
- 2) 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).
- 3) Las pruebas rápidas de tamizaje se utilizarán como reemplazo 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).
- 4) 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.

2.3.3. Pruebas confirmatorias Recomendadas

- 1) 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).
- 2) 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).

2.4. Detección en el Adolescente y Adulto (No Gestante) Sintomático

2.4.1. Indicaciones de Actividades de Asesoría y Detección (IIIB)

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

2.4.2. Pruebas Presuntivas de Tamizaje Recomendadas

- 1) 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).
- 2) 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).
- 3) Las pruebas rápidas de tamizaje deben utilizarse como reemplazo 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).
- 4) En el individuo con síndrome retroviral agudo y en pacientes con agamaglobulinemia, utilice pruebas de detección de VIH basadas en ácidos nucleicos (IIIB).
- 5) 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.

2.4.3. Pruebas Confirmatorias Recomendadas

- 1) 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).

- 2) 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).

2.5. 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 al 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 al 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 25 a 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 a 98% (2). Adicionalmente, un estudio de costo-efectividad local, mostró un amplio margen de beneficio al ofrecer la prueba de manera universal¹⁷. 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 a la cifras del programa de prevención de la transmisión madre-hijo (45) la prevalencia general 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

¹⁷(comunicación personal, Dra. Marcela Gómez, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud)

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 1282 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.

Para el desarrollo de todas las actividades mencionadas, es fundamental tener en cuenta la legislación vigente, en particular el Decreto 1543 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 rehusar, 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).

2.6. Detección en el Hijo de Mujer Infeccionada

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 ó 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 discontinuar 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 4 y 6 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50(RR-19):1–85.
2. CDC. HIV testing among pregnant women – United States and Canada, 1998–2001. *MMWR* 2003;51:1013–1016.
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 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, 2005.
4. Janssen RS, St. Louis ME, Satten GA, et al. HIV infection among patients in U.S. acute care hospitals: strategies for the counseling and testing of hospital patients. *New Eng J Med* 1992 Aug 13;327(7):445–52.
5. O'Donnell C, O'Donnell L, San Doval A, Duran R, Labes K. Reductions in STD infections subsequent to an STD clinic visit: using video-based patient education to supplement provider interactions. *Sex Transm Dis* 1998;25:161–7.
6. Cohen DA, MacKinnon DP, Dent C, Mason HRC, Sullivan E. Group counseling at STD clinics to promote use of condoms. *Public Health Rep* 1992;107:727–31.
7. Cohen D, Dent C, MacKinnon D. Condom skills education and sexually transmitted disease reinfection. *J Sex Research* 1991;28:139–44. 74.
8. Cohen DA, Dent C, MacKinnon D, Hahn G. Condoms for men, not women: results of brief promotion programs. *Sex Transm Dis* 1992;19:245–51.
9. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM Jr, et al. Efficacy of risk-reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1161–7.
10. Sloand EM, Pitt E, Chiarello RJ, Nemo GJ. HIV testing. State of the art. *JAMA*. 1991;266(20):2861–6.
11. Mylonakis E, Paliou M, Lally M, Flanigan TP, Rich JD. Laboratory testing for infection with the human immunodeficiency virus: established and novel approaches. *Am J Med*. 2000;109(7):568–76.
12. van den Berk GE, Frissen PH, Regez RM, Rietra PJ. Evaluation of the rapid immunoassay determine HIV 1/2 for detection of antibodies to human immunodeficiency virus types 1 and 2. *J Clin Microbiol*. 2003;41(8):3868–9.
13. Nogueira SA, Lambert JS, Albuquerque AL, Rodrigues R, Reis S, Bornia R, Dias M, Barbosa R, Sztanjbock D, Santos AL, Blattner W, Constantine NT. Assessment of a rapid HIV test strategy during labor: a pilot study from Rio de Janeiro, Brazil. *J Hum Virol*. 2001 4(5):278–82.
14. Malone JD, Smith ES, Sheffield J, Bigelow D, Hyams KC, Beardsley SG, Lewis RS, Roberts CR. Comparative evaluation of six rapid serological tests for HIV-1 antibody. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;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. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med*. 1991 29;325(9):593–8.
16. Arens MQ, Mundy LM, Amsterdam D, et al. Preclinical and clinical performance of the Efoora test, a rapid test for detection of human immunodeficiency virus-specific antibodies. *J Clin Microbiol* 2005; 12:86–92.

17. De Baets AJ, Edidi BS, Kasali MJ, et al. Pediatric human immunodeficiency virus screening in an African district hospital. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(1):86-92.
18. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, et al. 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* 2004; 42(9):4147-53.
19. Ribeiro-Rodrigues R, Ferreira da Silva Pinto Neto L, Cunha CB, Cabral VP, Dietze R. 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. 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.* 2002;13(3):171-3.
21. Aidoo S, Ampofo WK, Brandful JA, et al. Suitability of a rapid immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus in Ghana, West Africa. *J Clin Microbiol* 2001; 39(7):2572-5.
22. King SD, Wynter SH, Bain BC, Brown WA, Johnston JN, Delk AS. Comparison of testing saliva and serum for detection of antibody to human immunodeficiency virus in Jamaica, West Indies. *J Clin Virol* 2000;19(3): 157-61.
23. Phillips S, Granade TC, Pau CP, Candal D, Hu DJ, Parekh BS. Diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection with different subtypes using rapid tests. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000; 7(4):698-9.
24. Palmer CJ, Dubon JM, Koenig E, et al. Field evaluation of the Determine rapid human immunodeficiency virus diagnostic test in Honduras and the Dominican Republic. *J Clin Microbiol* 1999; 37(11):3698-700.
25. Arai H, Petchclai B, Khupulsup K, Kurimura T, Takeda K. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1999; 37(2):367-70.
26. Kannangai R, Ramalingam S, Pradeepkumar S, Damodharam K, Sridharan G. Hospital-Based Evaluation of Two Rapid Human Immunodeficiency Virus Antibody Screening Tests. *J Clin Microbiol* 2000;38(9):3445-7.
27. Koblavi-Deme S, Maurice C, Yavo D, et al. Sensitivity and Specificity of Human Immunodeficiency Virus Rapid Serologic Assays and Testing Algorithms in an Antenatal Clinic in Abidjan, Ivory Coast. *J Clin Microbiol* 2001;39(5):1808-12.
28. Stetler HC, Granade TC, Nunez CA, et al. Field evaluation of rapid HIV serologic tests for screening and confirming HIV-1 infection in Honduras. *AIDS* 1997; 11: 369-375.
29. Andersson S, da Silva Z, Norrgren H, Dias F, Biberfeld G. Field evaluation of alternative testing strategies for diagnosis and differentiation of HIV-1 and HIV-2 infections in an HIV-1 and HIV-2-prevalent area. *AIDS* 1997; 11:1815-1822.
30. Lien TX, et al. Evaluation of rapid diagnostic tests for the detection of Human Immunodeficiency Virus types 1 and 2, Hepatitis B surface antigen, and Syphilis in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62(2):301-9.
31. Foglia G, Royster GD 4th, Wasunna KM, et al. Use of rapid and conventional testing technologies for human immunodeficiency virus type 1 serologic screening in a rural Kenyan reference laboratory. *J Clin Microbiol* 2004; 42(8):3850-2.
32. Ng KP, Saw TL, Baki A, He J, Singh N, Lyles CM. Evaluation of a rapid test for the detection of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 and 2. *Int J STD AIDS.* 1999;10(6):401-4.
33. Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study. *JAMA* 2004;292(2):219-23.

34. Kleinman S, Busch MP, Hall L, Thomson R, Glynn S, Gallahan D, Ownby HE, Williams AE. False-positive HIV-1 test results in a low-risk screening setting of voluntary blood donation. *Retrovirus Epidemiology Donor Study*. JAMA. 1998;280(12):1080-5.
35. Wood RW, Dunphy C, Okita K, Swenson P. Two "HIV-infected" persons not really infected. *Arch Intern Med*. 2003;163(15):1857-9.
36. Rich JD, Merriman NA, Mylonakis E, Greenough TC, Flanigan TP, Mady BJ, Carpenter CC. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series. *Ann Intern Med*. 1999;130(1):37-9.
37. Erice A, Brambilla D, Bremer J, Jackson JB, Kokka R, Yen-Lieberman B, Coombs RW. Performance characteristics of the QUANTIPLEX HIV-1 RNA 3.0 assay for detection and quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. *J Clin Microbiol*. 2000 ;38(8):2837-45.
38. Celum CL, Coombs RW, Lafferty W, et al. Indeterminate human immunodeficiency virus type 1 Western blots: seroconversion risk, specificity of supplemental tests, and an algorithm for evaluation. *J Infect Dis* 1991;164:656-64.
39. Jackson JB, MacDonald KL, Cadwell J, et al. Absence of HIV infection in blood donors with indeterminate Western blot tests for antibody to HIV-1. *N Eng J Med* 1990;322:217-22.
40. Dock NL, Kleinman SH, Rayfield MA, Schable CA, Williams AE, Dodd RY. Human immunodeficiency virus infection and indeterminate Western blot patterns: prospective studies in a low prevalence population. *Arch Intern Med* 1991;151:525-30.
41. Respass RA, Rayfield MA, Dondero TJ. Laboratory testing and rapid HIV assays: applications for HIV surveillance in hard-to-reach populations. *AIDS*. 2001;15 Suppl 3:S49-59.
42. McKenna SL, Muyinda GK, Roth D, et al. Rapid HIV testing and counseling for voluntary testing centers in Africa. *AIDS*. 1997;11 Suppl 1:S103-10.
43. Wright RJ, Stringer JS. Rapid testing strategies for HIV-1 serodiagnosis in high-prevalence African settings. *Am J Prev Med* 2004; 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. <http://www.onusida.org.co/CuentasNacionales/Informe1999-2001.htm>
46. Des Jarlais DC, Marmor M, Friedmann P, Titus S, Aviles E, Deren S, Torian L, Glebatis D, Murrill C, Monterroso E, Friedman SR. HIV incidence among injection drug users in New York City, 1992-1997: evidence for a declining epidemic. *Am J Public Health*. 2000 Mar;90(3):352-9.
47. Navas MC, de la Hoz F, Mendoza K, Carrasquilla G. Población de riesgo en Cartagena, Colombia. *Biomédica* 1999;19:230.
48. Nutting PA, Main DS, Fischer PM, et al. Problems in laboratory testing in primary care. *JAMA* 1996;275:635-9.
49. Boone DJ, Steindel SD, Herron R, et al. Transfusion medicine monitoring practices: a study of the College of American Pathologists/CDC Outcomes Working Group. *ArchPath Lab Med* 1995;119:999-1006.
50. Witte DL, VanNess SA, Angstadt DS, Pennell BJ. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many. *Clin Chem* 1997;43:1352-6.
51. Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1879-91.
52. Romero. Memorias del XXIII Congreso Colombiano de Ginecología y Obstetricia. Cartagena, Colombia, 2002.

53. Souza Junior PR, Szwarcwald CL, Barbosa Junior A, Carvalho MF, Castilho EA. [HIV infection during pregnancy: the Sentinel Surveillance Project, Brazil, 2002] *Rev Saude Publica*. 2004;38(6):764-72.
54. Malonza IM, Richardson BA, Kreiss JK, Bwayo JJ, Stewart GC. The effect of rapid HIV-1 testing on uptake of perinatal HIV-1 interventions: a randomized clinical trial. *AIDS*. 2003;17(1):113-8.
55. Mrus J, Tsevat J. Cost-Effectiveness of Interventions to Reduce Vertical HIV Transmission from Pregnant Women Who Have Not Received Prenatal Care. *Med Decis Making* 2004;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>

3. ATENCIÓN

3.1. Médico Encargado

3.1.1. 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.

3.1.2. 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).

3.1.3. 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 demostrar experiencia mínima de 5 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 a 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).

3.2. Componentes del Programa de Atención

3.2.1. 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.

3.2.2. 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 de 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 (13).

3.2.3. 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 médico experto, en todo lugar donde el manejo por experto no represente una barrera de acceso.
- 3) El programa de atención integral no debe manejar más de 2 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).

3.2.4. 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) Co-infección con Hepatitis B.
- 3) Co-infección con Hepatitis C.
- 4) Co-infección 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 EVALUACION DEL EXPERTO NUNCA DEBE RETRASAR EL INICIO DE LA PROFILAXIS POST-EXPOSICION DE ESTAR INDICADA).

REFERENCIAS

1. Bennett CL, Garfinkle JB, Greenfield S, Draper D, Rogers W, Mathews C, et al. The relation between hospital experience and in-hospital mortality for patients with AIDS-related PCP. *JAMA*. 1989;261:2975-9.
2. Turner BJ, Ball JK. Variations in inpatient mortality for AIDS in a national sample of hospitals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5:978-87.
3. Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, Maxwell CL, Dodge WT, Wagner EH. Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med* 1996;334:701-6.
4. Wood E, Hoog RS, Yip B, et al. Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? *AIDS* 2003;17(5):711-20.
5. Kitahata MM, Van Rompaey SE, Shield AW. Physician Experience in the Care of HIV-Infected Persons Is Associated With Earlier Adoption of New Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:106.
6. Kitahata MM, Van Rompaey SE, Dillingham PW, et al. Primary care Delivery is Associated with Greater Physician Experience and Improved Survival among Persons with AIDS. *J Gen Intern Med* 2003; 18:95-103.
7. Laine C, Markson LE, McKee LJ, et al. The relationship of clinic experience with advanced HIV and survival of women with AIDS. *AIDS* 1998, 12:417-424.
8. Stone VE. Quality Primary Care for HIV. How Much HIV/AIDS Experience is Enough. *J Gen Intern Med* 2003;18:158-9.
9. Levy RW, Rayner CR, Fairley CK, et al. Multidisciplinary HIV adherence intervention: a randomized study. *AIDS Patient Care & Stds*. 2004;18(12):728-35.
10. Suttman U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Muller MJ. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:239-46.
11. Wheeler DA, Gubert CL, Launer CA, et al. 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* 1998; 18:80-5.
12. Guenter P, Muuranhainen N, Simons G, et al. Relationships among nutritional status, disease progression, and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:1130-8.
13. Remor E. Apoyo social y calidad de vida en la infección por el VIH. *Aten Primaria* 2002;30(3):143-9.

4. VALORACIÓN INICIAL

4.1. 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.

4.2. 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 1000 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 a 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 co-infección con microorganismos hepatotrópicos. Hasta un 75% de pacientes con VIH pueden tener alteraciones en transaminasas de base con un 20% de alteraciones 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 a 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 en 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 1065 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 solo 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 a 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.

4.3. Recomendaciones

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

Anamnesis

- 1) Fecha de diagnóstico de VIH.
- 2) Complicaciones asociadas al 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 ó exposición a tuberculosis, enfermedades de transmisión sexual, parasitismo intestinal y de posible exposición a otras infecciones potencialmente oportunistas como tripanosomiasis, leishmaniosis, toxoplasmosis, paracoccidiodomicosis, 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 el grado de apoyo.
- 10) Información sobre si la(s) pareja(s) sexuales conoce(n) el diagnóstico. En caso de que aún no le(s) haya informado, se recomienda asesorar al paciente sobre la importancia del diagnóstico de su(s) pareja(s) sexuales actual(es) 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.

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.

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 prúrigo.
- 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: Exámen ginecológico

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 No. 13 Evaluaciones médicas, de atención integral y paraclínicas iniciales

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

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; 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*. 2004 ;39(5):609-29.
3. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Sierra-Madero J, Anaya-Saavedra G, Gonzalez-Ramirez I, Ponce-de-Leon S. 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)*. 2003;82(1):39-50.
4. Freedberg KA, Malabanan A, Samet JH, Libman H. Initial assessment of patients infected with human immunodeficiency virus: the yield and cost of laboratory testing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1994;7(11):1134-40.
5. Servais J, Nkoghe D, Schmit JC, Arendt V, Robert I, Staub T, Moutschen M, Schneider F, Hemmer R. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 1;28(3):221-5.
6. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag M; Anemia in HIV Working Group. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1454-63.
7. Mocroft A, Kirk O, Barton SE, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA Study Group. *AIDS* 1999; 13:943-50.
8. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. 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*. 1998; 91:3018.
9. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:203-9.
10. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, Tashima KT, Roland M, Franceschini N, Palella FJ, Lennox JL, Klotman PE, Nachman SA, Hall SD, Szczech LA. 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*. 2005 Jun 1;40(11):1559-85
11. Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dube MP. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 2004; 61:1-6.
12. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 2:S65-72.
13. Juliao O, Corredor A, Moreno GS. Estudio Nacional de salud: Toxoplasmosis en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1988.
14. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2002 May 10;51(RR-6):1-78.

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

5. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

5.1. Momento de Iniciación de la Terapia

5.1.1. Marco General y Justificación de Información Necesaria

Existe evidencia suficiente para iniciar terapia antirretroviral en pacientes sintomáticos (1). 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 cuando 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 (6 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 terapia 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 decisorio, 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.

5.1.2. 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, aún 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 55000 copias. Este estudio mostró que la terapia antirretroviral fue útil para evitar progresión a SIDA o muerte solo en el grupo de pacientes con CD4 menor de 200. Los riesgos a 200 días son aproximados de acuerdo a 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 30000 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 2 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 cual es la velocidad promedio de caída de linfocitos CD4 en 6 meses. En este estudio el promedio de caída de CD4 fue alrededor de 20 células en 6 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 1421 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 1054 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 50000 y < de 50000. 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 12574 pacientes seguidos en 13 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 12 (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 6 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 6 meses entre estos dos estratos de CD4 son realmente diferentes.

La referencia 13 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 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 (14).

Tabla No.14 Evaluación del riesgo de progresión a SIDA o muerte

Ref.	Estudio	n	Parámetro	Riesgo progresión
2	Cohorte	983	Caída 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
			CD4 100 y caída > 94%	50.7 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	Caída de CD4 > 150	Riesgo aumenta 1.9 veces
			Aumento de CV > 1 log	Riesgo aumenta 2 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	Caída de más de 26 CD4 en 6 meses	Aumenta riesgo de progresión 1.6 veces.
12	Cohorte	3226	CD4 < 200 y CV < 10 k	4.9% a 6 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.

5.1.3. 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.

5.1.4. Recomendación

Tabla No. 15 Recomendaciones de iniciación de la terapia

Clínica	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

5.2. Selección Inicial de Antirretrovirales

5.2.1 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.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIRRETROVIRALES

Los antirretrovirales se clasifican en tres grupos principales :

1. Inhibidores Análogos No-Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa (ITRNN)
2. Inhibidores Análogos Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa (ITRN)
3. 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.

5.2.2. Presentación de la Evidencia

La información obtenida de las fuentes mencionadas 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, o 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 parámetro de preselección, regímenes que reportaran una eficacia

igual o superior al 65% para carga viral menor de 500, 400 o 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, 2 estudios (18, 19) mostraron respuesta favorable (por encima de los puntos de corte) y 7 estudios (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26) mostraban respuesta desfavorable (por debajo de los puntos de corte). Se combinaron estos 8 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. 16 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-	66 – 90 %	13 %	I	1194	28,30,31

Efavirenz					
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 1000 mg cada 12 horas en combinación con ritonavir 100 mg (38), o como 1600 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 tabla siguiente se resume la frecuencia de selección de mutantes resistentes para los principales regímenes.

Tabla No.17 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	29
D4T-3TC-Ef	16 %	37 %	8 %	49 %			32
DDI-FTC*-Ef	13 %	46 %	8 % (solo K65)	85 %	-----	I	56
N-N-Saquinavir-rit	10 %	17 %	NM	-----	0%	I	57
D4T-3TC-Indinavir-rit	14 %	0%	0%	-----	0%	I	58
D4T-3TC-Lopinavir-rit	18 %	41 %	NM	-----	0 %	I	43
Abac-3TC-Nelfinavir	16%	69%	6%	-----	50%	I	146
Abac-3TC-Fosamprenavir-rit	10%	13%	0%	-----	0%	I	146

* 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. 18 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	2	8-10	Muchas	No relevante

D4T)-3TC-Indinavir-rit				
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 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-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 con antiácidos)	Relevante (DDI estómago vacío, ataz con comida)
DDI-3TC-Atazanavir-r	2	6	Muchas (recordar 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
Abacavir-3TC-Saquinavir-rit	2	16	Muchas	No relevante
Abacavir-3TC-Atazanavir	1 o 2	6	Muchas interacción antiácidos) (recordar con	Relevante (ataz. con comida)
Abacavir-3TC-Atazanavir-r	1 o 2	7	Muchas interacción antiácidos) (recordar con	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. 19 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
	Ritonavir	100 mg	QD
Abacavir – 3TC – Saquinavir-Ritonavir	Abacavir	600 mg	QD
	3TC	300 mg	QD
	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-rit	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
	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	D4T	40 mg	BID

(2)		****	
	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 a 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 1600 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día.

**** La dosis de D4T debe ser de 30 mg cada 12 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 solo como 1400 mg dos veces al día, o con ritonavir ya sea como 1400 mg (con 200 mg de ritonavir) una vez al día, o como 700 mg (con 100 mg de ritonavir) dos veces al día.

5.2.3. Recomendaciones¹⁸

Régimen preferido

AZT – 3TC – Efavirenz* (IA)

Regímenes alternativos – para usar según indicación

1) En pacientes con anemia moderada o severa de base (hemoglobina menor de 10 mg/dL), se pueden utilizar los siguientes regímenes alternativos:

- a. D4T + 3TC + Efavirenz (IA): ó
- b. DDI* + 3TC + Efavirenz (IB) o
- c. Abacavir + 3TC + Efavirenz (IA):

¹⁸ 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.

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 solo 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 regimenes preferidos son:

2) AZT + 3TC + Nevirapina (IA):

- Usar en reemplazo de Efavirenz si paciente es mujer en edad reproductiva, no utiliza anticoncepción efectiva, y tiene recuento de CD4 menor a 250.
- Usar en reemplazo de Efavirenz en mujer embarazada si CD4 menor de 250.
- Usar en reemplazo de Efavirenz en pacientes con enfermedad psiquiátrica, si mujer y CD4 menor a 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 eleccion, se puede recomendar como esquema de primera linea el AZT + 3TC (con iguales consideraciones anteriores) junto con un Inhibidor de Proteasa, balanceando la posibilidad de cumplimiento y el costo para decidir individualmente, asi (IB):

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

3) Nelfinavir (IB):

- Usar en reemplazo de Efavirenz en 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

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

Antes de que el paciente inicie la toma de los medicamentos, debe evaluarse si el paciente 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).

5.3. MODIFICACIÓN DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Toxicidad y tolerancia

5.3.1. Marco General y Justificación de 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. En 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 cuando 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.

5.3.2. 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 información 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:

- 1) La mayoría de pacientes que suspenden algún medicamento antirretroviral por intolerancia lo hacen durante las primeras semanas de tratamiento (25, 56).
- 2) La estavudina es el principal antirretroviral asociado con lipoatrofia (32, 59).
- 3) La estavudina se asocia con aumento importante de triglicéridos (32, 54).
- 4) La estavudina se ha asociado repetidamente con síndrome de hiperlactatemia (60, 61, 62).
- 5) Cuando un paciente ha presentado presuntamente una reacción de hipersensibilidad a abacavir, no debe ser expuesto nuevamente al medicamento, ya que la re-exposición se ha asociado con reacciones severas potencialmente fatales (63).
- 6) La toxicidad hepática por nevirapina es especialmente peligrosa, con casos reportados de falla hepática y muerte (33, 64).
- 7) Aunque el brote cutáneo es frecuente en pacientes expuestos a ITRNN, en muchos casos no requiere discontinuación del medicamento (25, 65).
- 8) Los antihistamínicos y corticoides no parecen ser efectivos como profilaxis para evitar reacciones cutáneas a efavirenz y nevirapina (66, 67).

- 9) Los antihistamínicos o/y corticoides han resultado anecdóticamente útiles para tratar las reacciones cutáneas a efavirenz y nevirapina (36).
- 10) La elevación severa de las transaminasas asintomática no indica discontinuación de los antirretrovirales (sobre todo cuando se cree asociada a inhibidores de proteasa), ya que la mayoría de pacientes presentan mejoría o resolución de dicha anomalía con la continuación del tratamiento (42, 68).
- 11) El efecto del atazanavir sobre el perfil lipídico es claramente favorable comparado con otros inhibidores de proteasa y con efavirenz (44, 69).
- 12) La lipodistrofia asociada a inhibidores de proteasa puede mejorar subjetivamente hasta en el 50% de pacientes que los reemplazan con nevirapina (70).
- 13) 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).
- 14) 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 ITRN (efavirenz o nevirapina), no parece incrementarse el riesgo de fracaso virológico (72).
- 15) 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),¹⁹ de diciembre de 2004:

Síndrome de hiperlactatemia: debilidad, dolor abdominal, pérdida de peso, náuseas 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 8 semanas de tratamiento con abacavir de brote cutáneo asociado a dos de los siguientes síntomas: fiebre, síntomas gastrointestinales, síntomas respiratorios, mialgias, y malestar general; o tres de los síntomas mencionados sin brote cutáneo.

¹⁹www.rcc.techresintl.com/DAIDS%20RCC%20Forms/TB_ToxicityTables_D AIDS_AE_GradingTable_FinalDec2004.pdf

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 o/y lipasa con acompañada de síntomas concordantes (dolor abdominal, náusea, vómito, con o sin fiebre).

Lipo-atrofia 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, ampoloso o descamativo o que se acompaña de fiebre o/y compromiso de mucosas (en pacientes que reciben nevirapina y desarrollan brote cutáneo severo debe investigarse la co-existencia de toxicidad hepática).

Hiperlipidemia de riesgo y refractaria: cumple con la definición de hipertrigliceridemia moderada o severa y refractaria o/y 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 de manejo óptimo con terapia hipolipemiente (dosis máximas toleradas de estatinas permitidas por lo menos durante 3 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 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 7 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 para-clínica severa y persistente: elevación de transaminasas por encima de 5 veces el límite normal superior, y que no mejora a pesar de CONTINUAR el tratamiento antiretroviral en un período de 4 a 8 semanas.

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.

Hiperglicemia moderada y refractaria: glucosa en ayunas por encima de 126 mg/dL que no mejora con al menos 3 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 2, sin evidencia de urolitiasis ni otra explicación.

Urolitiasis: dolor lumbar o/y abdominal con evidencia de hematuria en el parcial de orina o/y documentación radiológica de obstrucción de la vía urinaria, o/y 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 tabla siguiente procura resumir los efectos adversos más importantes, su manejo farmacológico y no farmacológico, y el grado de severidad que indica su discontinuación.

Tabla No. 20 Efectos adversos ITRN

Antiretroviral	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. 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 suspensión tratamiento.	vs. del	Neuropatía severa y refractaria
	Pancreatitis	Suspensión tratamiento	del	Pancreatitis clínica
	Lipo-atrofia	Suspensión del tratamiento si es severa e intolerante.	del	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 tratamiento	del	Pancreatitis clínica
	Neuropatía	Amitriptilina, gabapentin suspensión tratamiento.	vs. del	Neuropatía severa y refractaria
3TC	Toxicidad mínima	---		---
Abacavir	Hipersensibilidad	Suspensión tratamiento, reiniciar.	del NO	Hipersensibilidad

Tabla No. 21 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

	Síntomas neuropsiquiátricos	Tomar medicamento en la noche y con estómago vacío. Puede requerir suspensión del tratamiento (2%)	hepatitis para-clínica severa refractaria. Síntomas neuropsiquiátricos severos refractarios.
--	-----------------------------	--	---

Tabla No. 22 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) Lipodistrofia Posible riesgo incrementado de sangrado en hemofílicos Intolerancia gastrointestinal Transaminitis/hepatitis	Dieta, ejercicio, gemfibrozilo, prevastatina, atorvastatina. Cambio de régimen(?), cirugía plástica --- Metoclopramida, loperamida, dependiendo de PI se puede o no usar antiácidos Cambiar régimen si severa	Hipertrigliceridemia severa refractaria; hipercolesterolemia de riesgo; hiperglicemia moderada refractaria. Intolerancia por parte del paciente y al menos moderada en severidad. Intolerancia gastrointestinal severa y refractaria Hepatitis clínica o hepatitis para-clínica refractaria.
Indinavir	Nefritis intersticial Urolitiasis Alteraciones cutáneas y mucosas (Xeroftalmia, xerosis, paroniquia). Hiperbilirrubinemia indirecta	Suspensión Manejo agudo, analgésicos, líquidos IV. Prevenir tomando más de 1.5 L/d. Lubricantes locales No requiere tratamiento (sin consecuencias clínicas)	Suspensión 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. Intolerancia por parte del paciente Intolerancia estética del paciente
Atazanavir	Hiperbilirrubinemia indirecta	No requiere tratamiento (sin consecuencias clínicas)	Intolerancia estética del paciente
Nelfinavir	Diarrea (10-30%)	Calcio oral, loperamida	Intolerancia gastrointestinal severa y refractaria
Saquinavir	Hipoglicemia en diabéticos	Manejo agudo.	---

	Cefalea	Acetaminofén.	
Amprenavir	Brote cutáneo	Antihistamínicos y cremas (¿?).	Brote cutáneo severo
	Parestesias	Cambiar régimen si no tolera.	Parestesias severas
Lopinavir/rit	Diarrea	Loperamida	Intolerancia gastrointestinal severa y refractaria
	Astenia	----	
Fosamprenavir	Brote cutáneo	Antihistamínicos y cremas (¿?).	Brote cutáneo severo

5.3.3. 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 recomendaciones específicas de modificación de la terapia y sus indicaciones.

Tabla No. 23 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, cefalea	D4T	III B
DDI	Pancreatitis clínica	3TC o AZT	III C
	Neuropatía severa y	3TC o AZT	

	refractaria		
D4T	Lipoatrofia Neuropatía severa y refractaria Pancreatitis clínica Hipertrigliceridemia severa refractaria	Abacavir o AZT AZT AZT AZT	III B
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
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	Nefritis 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	IIIB

		individualmente)	
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
Nelfinavir	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	Hiperbilirrubinemia 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

5.4. Fracaso Terapeutico

5.4.1. Marco General y Justificación de Información Necesaria

Es intuitivo concluir que cuando un régimen no funciona debe ser cambiado. Para efectos de la recomendación de modificar terapia, se definirá fracaso terapéutico desde el punto de vista virológico únicamente. No se considerará dentro de la definición fracaso inmunológico, ya que si un paciente tiene carga viral no detectable, aún 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 pueden permanecer en riesgo de infecciones y tumores oportunistas a pesar de tener una buena respuesta a los medicamentos.

Se define 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 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 (29, 43, 56), después de 6 meses de tratamiento.
- 2) Dos cargas virales consecutivas después de 2 meses de iniciación de 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.

5.4.2. 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 mostraran una respuesta óptima al tratamiento de por lo menos 55% usando carga viral indetectable menor de 500, 400 o 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 reportaran una frecuencia de suspensión menor al 25%. Se excluyeron regímenes que evaluaran 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. 24 Regímenes útiles en pacientes con fracaso terapéutico

Régimen	Fracaso	Efic.	Corte viral	Intoler.	n	Nivel evidencia	Ref.
AZT-3TC-	D4T-DDI-	61%	< 400	2%	64	I	75

Efavirenz	Nelfinavir						
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	16%	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 12 horas.

** La dosis de fosamprenavir-ritonavir en este estudio fue de 700 mg de fosamprenavir con 100 mg de ritonavir 2 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. 25 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 < 1000 en el momento del cambio	I, II	88, 101, 102
Carga viral < 5000 en el momento del cambio	I	91, 101
Carga viral < 10000 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 se 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 (105). 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 10000 copias (103, 105, 106), es recomendable que el paciente continúe el tratamiento que ha fracasado (si lo tolera), hasta tener disponible el nuevo esquema.

5.4.3. 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. 26 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 4 CÁPSULAS CADA 12 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, y 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 10000 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. 27 Dosificación 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
	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
	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 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 1600 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día.

*** La dosis de D4T debe ser de 30 mg cada 12 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.

5.5. Uso de Pruebas de Genotipificación

5.5.1. Marco General y Justificación de 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.

5.5.2. Presentación de la Evidencia

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

Tabla No. 28 Evidencia acerca de la repercusión de pruebas de genotipificación en la respuesta virológica de pacientes en esquemas de rescate

Tipo 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 (111) 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 una 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. 29 Estudios de costo-efectividad de pruebas de genotipificación

Región Geográfica	Aumento en expectativa de vida	Repercusión en Costo	Nivel de evidencia	Referencia
Europa	9 meses	\$ 16406 euros	II	113
USA	3 meses	US\$ 17900 x QALY	II	114

5.5.3. 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 fracaso virológico y carga viral mayor a 1000 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 de 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 (IIIA).

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).

5.6. Optimización del Cumplimiento – Factores del Paciente

5.6.1. Marco General y Justificación de 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, 115, 116, 117, 118). La siguiente tabla tomada de la referencia 115 ilustra lo mencionado:

Tabla No. 30 Asociación entre cumplimiento y respuesta virológica

Cumplimiento con el tratamiento (No dosis tomadas/No dosis prescritas)	Carga viral indetectable (< 400 copias) a los 6 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 (117). Adicionalmente, hay evidencia (Nivel II) que muestra una asociación entre incumplimiento y selección de viriones resistentes (119), 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 (120, 121), uso de alcohol y drogas psico-activas (120, 122, 123), edad joven (118, 122), tener un hogar con muchos miembros (124), sexo femenino (123), conocimientos y nivel educativo limitado (122, 124, 125), hogar inestable e indigencia (126). Además hay marcadores que permiten predecir el cumplimiento del paciente: el cumplimiento con las visitas a la

consulta ambulatoria (127), y la capacidad del paciente de nombrar sus medicinas (125), y el cumplimiento con pastillas placebos antes de la iniciación del tratamiento (128).

Las causas directas más frecuentemente reportadas de incumplimiento son: olvido (129, 130, 131), intolerancia a las medicinas por efectos adversos (116, 123, 130, 131, 132, 133), interferencia de los alimentos con las medicinas (131), no tener rutina ni horario en la toma del medicamento (131), ocupación extrema (130), viajes (133), y dejar acabar las medicinas sin solicitarlas nuevamente a tiempo (133).

La manera apropiada de cuantificar 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, o 30 días (129). Los ACTG (AIDS Clinical Trials Groups) utilizan en los ensayos clínicos un cuestionario de auto-reporte que ha sido modificado en la escala AMS (130). Otros investigadores utilizan escalas y puntajes validados como el puntaje de Morisky (129), el puntaje PMAQ (134), y el puntaje SMAQ (135). La forma más sofisticada de cuantificar 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 (136, 137, 138, 143, 144).

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.

5.6.2. 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. 31 Evaluación de intervenciones para mejorar 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	Ensayo	70	En	Significativo	No	137

buscapersonas que recordaba al paciente tiempo y acción	clínico aleatorizado	pacientes	tratamiento con cumpl. < 90%		menciona	
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
Alarma	Ensayo clínico	928 pacientes	A iniciar	No significativo	No significativo	144

	aleatorizado					
--	--------------	--	--	--	--	--

Como muestra la tabla, la intervención que con mayor consistencia en la respuesta del cumplimiento con correlato virológico fue las que usaron educación cognitiva-conductual basadas en la teoría de la auto-eficacia. Además parece haber más consistencia en la respuesta cuando la intervención se inicia antes de la iniciación de 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.

5.6.3. Recomendaciones

El programa debe incluir un profesional de la salud con entrenamiento en educación cognitivo-conductual basada en la teoría de auto-eficacia 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 3-7 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 10 y 15 días posteriores a la iniciación del tratamiento (IIIB).

Durante las primeras 4 semanas del tratamiento, el TEC debe comunicarse con el paciente, de manera presencial o no presencial, al menos una vez por semana para evaluar cumplimiento y barreras (IIIB).

Las barreras detectadas deben discutirse con el médico tempranamente (durante el primer mes) para realizar modificaciones a la terapia antirretroviral si es necesario (IIIB)

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. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *AIDS* 1997;11:477–483.
2. Cozzi Lepri A, Sabin CA, Phillips AN, Lee CA, Pezzotti P, and Rezza G. 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* 1998; 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, y Chung CY. Human immunodeficiency virus infection in haemophiliacs in Taiwan: the importance of CD4 lymphocyte count in the progression to acquired immunodeficiency syndrome. *Haemophilia*. 1998;4(2):115-21.
5. Romeu J, Balagué M, Ruiz L, et al. Short-term risk for AIDS-indicator diseases predicted by plasma HIV-1 RNA and CD4 + lymphocytes. *Scan J Infect Dis* 1999; 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. Are HIV-infected patients with rapid CD4 cell decline a subgroup who benefit from early antiretroviral therapy?. *J Antimicrob Chemother*. 1999; 43(3):379-88.
8. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'arminio Monforte A, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. 2001; *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. Risk of Progression to AIDS and Death in Women Infected with HIV-1 Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy at Different Stages of Disease. *Arch Intern Med* 2002;162:1973-1980.
11. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 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. Virological and immunological responses to HAART in asymptomatic therapy-naïve HIV-1-infected subjects according to CD4 cell count *AIDS* 2000;14(15):2257-63.
14. Jacobson LP, Li R, Margolick JB, Rinaldo CR, Detels R, Munoz A. 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* 2002;155:760–70.
15. Bartlett J, Fath M, DeMasi R, Quinn J, Hermes A, Rousseau F. An Updated Meta-analysis of Triple Combination Therapy in Antiretroviral-naïve HIV-infected Adults. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, MA. 2005. Abstract 587.
16. Klein MB, Willemot P, Murphy T, Lalonde RG. The impact of highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *AIDS* 2004;18(14):1895-904.

17. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, et al. 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. 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* 2002;46(6):1906-13
19. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Prior Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9.
20. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year Suppression of HIV Viremia with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine. *Ann Intern Med* 2000;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-naive patients. *AIDS* 2000; 14:367-374.
22. Hirsh M, Steigbigel R, Staszewski S, et al. A Randomized, Controlled Trial of Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine in Adults with Advanced Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection and Prior Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 1999;180:659-65.
23. Eron JJ, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: Selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000; 14:1601-1610.
24. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-Lamivudine-Zidovudine vs Indinavir-Lamivudine-Zidovudine in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Adults A Randomized Equivalence Trial. *JAMA*. 2001;285:1155-1163.
25. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*. 1999 ;341(25):1865-73.
26. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. 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* 2000;14:1591-1600.
27. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, et al. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther*. 2003;8(4):339-46.
28. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir (300 mg) BID vs zidovudine (300 mg) BID in combination with lamivudine (150 mg) BID and efavirenz (600 mg) QD in HIV-1 infected, antiretroviral-naive adults: CNA30024, 48-week final results. Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC Meeting; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract H-446.
29. DeJesus E, Mc Carty D, Farthing CF, et al. 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* 2004; 39:411-8.
30. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez AE, Shaefer MS. Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in Combination With Efavirenz (NNRTI), Amprenavir/Ritonavir (PI) or Stavudine (NRTI): ESS40001 (CLASS) Preliminary 48-Week Results. In: 14th International AIDS Conference 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuOrB1189.

31. Gazzard BG, DeJesus E, Cahn P, et al. Abacavir (ABC) once daily (OAD) plus lamivudine (3TC) OAD in combination with efavirenz (EFV) OAD is well-tolerated and effective in the treatment of antiretroviral therapy (ART) naive adults with HIV-1 infection (ZODIAC Study: CNA30021). Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC Meeting; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract 1722b.
32. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and Safety of Tenofovir DF vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naive Patients A 3-Year Randomized Trial. *JAMA*. 2004;292:191-201.
33. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253–63.
34. Ward D, Cohen C, Keiser P, et al. XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand. Abstract TuPeB4594.
35. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther*. 2001;6(4):249-53.
36. Landman R, Shiemann R, Thiam S, et al. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naive HIV-1-infected adults in Senegal. *AIDS* 2003; 17:1017–1022.
37. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1998; 13:213–224.
38. Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis*. 2003;188(5):635-42..
39. Gisolf EH, Jurriaans S, Pelgrom J, et al. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. *AIDS* 2000;14:405-413.
40. Michelet C, Ruffault A, Sebille V, et al. Ritonavir-Saquinavir Dual Protease Inhibitor Compared to Ritonavir Alone in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(12):3393-3402.
41. Gerstoft J, Kirk O, Pedersen C, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003;17:2045–2052.
42. Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS* 2001; 15:1-9.
43. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir–Ritonavir Versus Nelfinavir for the Initial Treatment of Hiv Infection. *N Engl J Med* 2002;346:2039-46.
44. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:1011–1019.
45. Gathe JC, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004; 18:1529–1537.
46. de Truchis P, Force G, Welker Y, et al. Efficacy and Safety of a Quadruple Combination Combivir + Abacavir + Efavirenz Regimen in Antiretroviral Treatment–Naive HIV-1–Infected Adults: La Francilienne. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(2):178-82.

47. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004;350(18):1850-61.
48. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001;345(6):398-407.
49. Montaner JSG, Saag M, Baryliski C et al. FOCUS study: saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen: week 48 analysis in HIV-infected patients. 42nd ICAAC, San Diego, CA, 2002. Poster H167.
50. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez AE, Shaefer MS. Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in Combination With Efavirenz (NNRTI), Amprenavir/Ritonavir (PI) or Stavudine (NRTI): ESS40001 (CLASS) Preliminary 48-Week Results. In: 14th International AIDS Conference 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuOrB1189.
51. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-Lamivudine-Zidovudine vs Indinavir-Lamivudine-Zidovudine in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Adults A Randomized Equivalence Trial. *JAMA*. 2001;285:1155-1163.
52. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naïve Antiretrovirals study. *J Infect Dis* 2002; 185:1062-69.
53. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive patients: a cohort study. *HIV Clin Trials* 2002; 3:296–303.
54. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS*;2002;16(2):299-300.
55. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 ;35(5) :538-9.
56. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and Safety of Emtricitabine vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naive Patients A Randomized Trial. *JAMA* 2004;292:180-190.
57. Røge BT, Barfod TS, Kirk O, et al. 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*. 2004; 5(5):344-51.
58. Young B, Fischl MA, Wilson HM, et al. Open-label study of a twice-daily indinavir 800-mg/ritonavir 100-mg regimen in protease inhibitor-naive HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(5):478-82.
59. Podzamczer D, Ferrer E, Sanchez P, et al. A Randomized Comparison between Abacavir and Stavudine, both Combined with Lamivudin/Efavirenz, in Antiretroviral-naive Patients: Final 96-Week Results of the ABCDE Study. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic infections, Boston, MA. 2005. Abstract 587.
60. Boubaker K, Flepp M, Sundre P, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss Cohort. *Clin Infect Dis* 2001;33 (11):1931.
61. John M, Moore CB, Jamer IR. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;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. Abacavir-Lamivudine-Zidovudine vs Indinavir-Lamivudine-Zidovudine in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Adults A Randomized Equivalence Trial. *JAMA*. 2001;285:1155-1163.
64. Shanne I, Mommeja-Marin H, Bartlett HJ, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005;191(6):825-9.

65. Launay O, Gerard L, Morand-Joubert L, et al. 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* 2002; 35:1096–105.
66. Antinori A, Baldini F, Girardi E, et al. Female sex and the use of anti-allergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. *AIDS* 2001;15(12):1579-81.
67. Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. 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* 2004;38(8):e66-72.
68. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. 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* 2002;185:599–607.
69. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *AIDS* 2003; 17:2603–2614.
70. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; 14:807-812.
71. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year Suppression of HIV Viremia with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine. *Ann Intern Med* 2000;133:35-39.
72. Bucher HC, Kofler A, Nuesh R, Young J, Battegay M, Opravil M. Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003; 17:2451–2459.
73. Falco. *Clin Infect Dis* 2002;34:838-846.
74. Barrios A, Rendon A, Negredo E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS* 2005;19(6):569-75.
75. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of Sequential Three-Drug Regimen as Initial Therapy for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2003;349:2293-2303.
76. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001;345(6):398-407.
77. Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. 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* 2001;183:392–400.
78. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. 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* 2002;185:599–607.
79. Kirk O, Katzenstein TL, Gerstoft, et al. Combination therapy containing ritonavir plus saquinavir has superior short-term antiretroviral efficacy: a randomized trial. *AIDS* 1999;13:F9–F16.
80. Tebas P, Patick AK, Kane EM, et al. Virologic responses to a ritonavir–saquinavir containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir . *AIDS* 1999; 13:F23–F28.
81. Katner HP, Paar DP, Nadler JP, et al. 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* 2002; 31(5):483-7.
82. Gulick RM, Smeaton LM, D'Aquila RT, et al. 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 MoOrB1055.
84. DeJesus E, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 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. 2004. Abstract 547.
85. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002;16:209-218.
86. Molina JM, Marcelin AG, Pavie J, et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2005;191(6):840-7.
87. D'Aquila RT, Johnson VA, Wells SE, et al. Zidovudine Resistance and HIV-1 Disease Progression during Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med* 1995;122(6):401-8.
88. Cabrera C, Cozzi-Lepri A, Phillips AN, et al. 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.
89. Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. CNA2001 Investigative Group. *J Infect Dis* 2000; 181(3):912-20.
90. Lanier AR, Ait-Khaled M, Scott J, et al. Antiviral efficacy of abacavir in antiretroviral therapy-experienced adults harbouring HIV-1 with specific patterns of resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Therapy* 2004; 9(1):37-45.
91. Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS* 2002;16:727-736.
92. Ruane P, Luber A, Gaultieret C, et al. Efficacy of Trizivir (TZV) and Tenofovir (TDF) as HAART for HIV infected patients with current or underlying Reverse Transcriptase (RT) resistance. 15th IAC. Bangkok, 2004. Abstract TuPeB4600.
93. Margot NA, Isaacson E, McGowan I, Cheng A, Miller MD. Extended Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Experienced HIV-1-Infected Patients: Genotypic, Phenotypic, and Rebound Analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(1):15-21.
94. Schlooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16:1257-1263.
95. Squires K, Pozniak AL, Pierone G, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Nucleoside-Resistant HIV-1 Infection A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2003;139:313-320.
96. Whitcomb JP, Parkin NT, Chappay C, Hellmann NC, Petropoulos CJ. 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. 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* 1998, 12:705-712.
98. Hammer SM, Vaida F, Bennet KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. *JAMA* 2002;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. Long-term virological response to multiple sequential regimens of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Antiviral Therapy* 2004; 9(2):263-74.

101. Vray M, Meynard JL, Dalban C, et al. 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* 2003; 8(5):427-34.
102. Bongiovanni M, Bini T, Adorni F, et al. Virological success of lopinavir/ritonavir salvage regimen is affected by an increasing number of lopinavir/ritonavir-related mutations. *Antiviral Therapy* 2003; 8(3):209-14.
103. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999, 13:F35–F43.
104. Weidle PJ, Lichtenstein KA, Moorman AC, et al. Factors associated with the successful modification of antiretroviral therapy. *HIV Outpatient Study Investigations. AIDS* 2000;14(5):491-7.
105. Sufka SA, Ferrari G, Gyszowka VE, et al. Prolonged CD4+ Cell/Virus Load Discordance during Treatment with Protease Inhibitor–Based Highly Active Antiretroviral Therapy: Immune Response and Viral Control. *J Infect Dis* 2003;187:1027-37.
106. Kim S, Hughes MD, Hammer SM, et al. Both serum HIV type 1 RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict clinical outcome in HIV type 1-infected subjects with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. AIDS Research & Human Retroviruses* 2000;16(7):645-53.
107. Torre D, Tambini D. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: a meta-analysis study. *HIV Clin Trials.* 2002;3(1):1-8.
108. Panidou ET, Trikalinos TA, Ioannidis JPA. Limited benefit of antiretroviral resistance testing in treatment-experienced patients: a meta-analysis. *AIDS* 2004;18:2153-2161.
109. Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, et al. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antiviral Therapy* 2000;5(1):65-70.
110. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002, 16:369-379.
111. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS* 2000;14:F83-F93.
112. Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, et al. Long-Term Efficacy of Routine Access to Antiretroviral-Resistance Testing in HIV Type 1–Infected Patients: Results of the Clinical Efficacy of Resistance Testing Trial. *Clin Infect Dis* 2004;38:723-30.
113. Corzillius M, Muhlberger N, Sroczynski G, Jaeger H, Wasem J, Siebert U. 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.
114. Weinstein M, Goldie SJ, Losina E, et al. Use of Genotypic Resistance Testing To Guide HIV Therapy: Clinical Impact and Cost-Effectiveness. *Ann Intern Med.* 2001;134:440-450.
115. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.
116. Ickovics JR, Cameron A, Zackin R, et al. Consequences and determinants of adherence to antiretroviral medication: results from Adult AIDS Clinical Trials Group protocol 370. *Antiviral Therapy.* 2002;7(3):185-93.

117. Kaplan AH, 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, MA. 2004. Abstract 907.
118. Goujard C, Bernard N, Soller N, et al. Impact of a patient education program on adherence to HIV medication: a randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(2):191-4.
119. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37:1112-1118.
120. Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet JH. 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* 2004;99(3):361-6.
121. Amassari A, Trotta MP, Murri R, et al. Correlates and Predictors of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy: Overview of Published Literature. *J Acquir Immun Def Syndr* 2002;31:S123-7.
122. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, et al. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS* 2004, 18 (suppl 1):S19-S25.
123. Berg KM, Demas PA, Howard AA, et al. Gender Differences in Factors Associated with Adherence to Antiretroviral Therapy. *J Gen Intern Med* 2004;19:1111-7.
124. Wagner GJ. Predictors of antiretroviral adherence as measured by self-report, electronic monitoring, and medication diaries. *AIDS Patient Care & Stds*. 2002;16(12):599-608.
125. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;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.
127. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131(2):81-7.
128. Wagner G. Placebo practice trials: the best predictor of adherence readiness for HAART among drug users?. *HIV Clin Trials* 2003;4(4):269-81.
129. Levy RW, Rayner CR, Fairley CK, et al. Multidisciplinary HIV adherence intervention: a randomized study. *AIDS Patient Care & Stds*. 2004;18(12):728-35.
130. Jones DL, Ishii M, LaPerriere A, et al. Influencing medication adherence among women with AIDS. *AIDS Care* 2003;15(4):463-74. Jones DL, Ishii M, LaPerriere A, et al. Influencing medication adherence among women with AIDS. *AIDS Care* 2003;15(4):463-74. Jones DL, Ishii M, LaPerriere A, et al. Influencing medication adherence among women with AIDS. *AIDS Care* 2003;15(4):463-74.
131. Adamian MS, Golin CE, Shain LS, DeVellis B. Brief motivational interviewing to improve adherence to antiretroviral therapy: development and qualitative pilot assessment of an intervention. *AIDS Patient Care & Stds*. 2004;18(4):229-38.
132. 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.
133. Smith SR, Rublein JC, Marcus C, Brock TP, Chesney MA. A medication self-management program to improve adherence to HIV therapy regimens. *Patient Education & Counseling*. 2003;50(2):187-99.

134. Duong M, Pirola L, Grappin M, et al. Impact of antiretroviral regimen switches on adherence. *HIV Clinical Trials*. 2001;3(5):355-60.
135. Knobel H, Alonso J, Casado JL, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002, 16:605-613.
136. Weber R, Christen L, Christen S, et al. Effect of individual cognitive behaviour intervention on adherence to antiretroviral therapy: prospective randomized trial. *Antiviral Therapy* 2004;9(1):85-95.
137. Safren SA, Hendriksen ES, Desousa N, Boswell SL, Mayer KH. Use of an on-line pager system to increase adherence to antiretroviral medications. *AIDS Care* 2003;15(6):787-93.
138. Rawlings MK, Thompson MA, Farthing CF, et al. 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* 2003;34(2):174-83.
139. Pradier C, Bentz L, Spires B, et al. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clinical Trials*. 2003;4(2):121-31.
140. Rigsby MO, Rosen MI, Beauvais JE, et al. Cue-dose training with monetary reinforcement: pilot study of an antiretroviral adherence intervention. *Journal of General Internal Medicine*. 2000;15(12):841-7.
141. Tundra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. 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* 2000;25(3):221-8.
142. Knobel H, Carmona A, Lopez JL, et al. Adherence to very active antiretroviral treatment: impact of individualized assessment. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 1999;17(2):78-81.
143. Wagner G, Kanouse D, Millar L, et al. Cognitive-behavioral Intervention to Enhance Adherence to ART: A Randomized Clinical Trial (CCTG 578). 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, MA. 2005. Abstract 614.
144. Mannheimer S, Morse E, Matts J, et al. 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. 2004. Abstract LbOrB15.
145. Rodrigues-French A, Boghossian J, Gray F, et al. The NEAT Study: A 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;35:22-32.
146. MacManus S, Yates PJ, Elston RC, et al. GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients: absence of protease resistance at 48 weeks. *AIDS* 2004, 18:651-655.

6. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE INFECTADO

6.1. Seguimiento Clínico

6.1.1. Marco General y Presentación de Evidencia

El clínico que evalúa al paciente con VIH debe siempre estar 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 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 de 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 contra 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.

6.1.2. 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 6 meses) debe examinarse el 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 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 auto-reporte 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 6 meses, el paciente sintomático o/y 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, deben concentrarse en el cumplimiento del tratamiento y en el manejo y monitoreo de los eventos adversos.
- 2) Al final del segundo mes el paciente asistir para la tomarse el examen de carga viral (ver sección de seguimiento para-clínico) y para optimizar cumplimiento y 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 6 meses y en las semanas siguientes debe visitar a su médico para discusión de resultados.

El paciente que se encuentra en tratamiento por más de 6 meses y ha tenido una respuesta adecuada, puede visitar al médico cada 3 meses por lo menos (puede ser mas frecuente de acuerdo al 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 recuento de CD4. Según los resultados, la siguiente visita se planea al mes siguiente, a los dos meses siguientes, o a los tres meses siguientes (ver sección de seguimiento para-clínico).

El TEC debe asesorar el cumplimiento de los controles con los servicios de nutrición, psicología, odontología y trabajo social. Las visitas de cumplimiento pueden ser realizadas por cualquier trabajador de la salud con experiencia en educación de pacientes (enfermería, psicología, pedagogía, trabajo social), y deben seguir las recomendaciones

estipuladas en la sección de cumplimiento. Las visitas a nutrición, odontología, psicología y trabajo social deben programarse según necesidad. Si después de la valoración inicial por nutrición y psicología se detectan alteraciones nutricionales o/y psicológicas de base, los profesionales de nutrición, psicología 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 al monitoreo que siempre 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 médicos especialistas, según necesidad determinada por el médico del programa.

6.2. SEGUIMIENTO DE LABORATORIO

6.2.1. Marco General y Justificación de 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.

6.2.2. Presentación de la Evidencia

La evidencia referente a condiciones prevalentes asociadas a 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, sobretodo si el paciente continúa participando en actividades de riesgo.

La información referente a 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. 32 Efectos adversos ITRN y monitoreo

Antiretroviral	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 6 meses de iniciado, y luego cada 3-12 meses.
DDI	Pancreatitis	Amilasa y lipasa ÚNICAMENTE si el paciente tiene cuadro clínico sugestivo de pancreatitis.
	Neuropatía	----
3TC	Toxicidad mínima	----
Abacavir	Hipersensibilidad	----

Tabla No. 33 Efectos adversos de los ITRNN y monitoreo

Antiretroviral	Efecto Adverso	Monitoreo
Nevirapina	Brote cutáneo	----
	Hepatitis	Transaminasas antes de iniciar el tratamiento, a las 2 semanas, luego mensualmente en los cuatro primeros meses y luego cada 6 meses.
Efavirenz	Brote cutáneo	----
	Hepatitis	Transaminasas antes de iniciar el tratamiento y si desarrolla síntomas sugestivos de hepatitis.
	Síntomas	----

	neuropsiquiátricos	
--	--------------------	--

Tabla No.34 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 3-6 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 6 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 6 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 indicado 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 para-clínico de pacientes en tratamiento y sin tratamiento es la necesidad de realizar periódicamente los exámenes de monitoreo de los efectos adversos de lo 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 presuntivamente causal con la reconstitución inmunológica, según en 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 aún 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 10000 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 10000 copias? Un sub-análisis 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 (log3) que en aquellos con carga viral mayor (21). Estos datos son altamente sugestivos

de que la carga viral debe disminuir por debajo de 1000 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 1000 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 o 500 tienen cargas virales subsecuentes 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% tuvieron 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 clínicos 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 esperable que la gran mayoría de pacientes que están respondiendo adecuadamente al tratamiento, alcancen una carga viral indetectable en un período de 6 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 8 y 12 (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 falta de cumplimiento o 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 naive), un grupo fue asignado a monitoreo frecuente (cada 2 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 8 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 frecuentemente cuando se analizó la respuesta en los meses 4 y 8 pero no en los meses 2, 6, 10 y 12. El estudio sugiere que 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 0 días en el grupo frecuente y de 12 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 2 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 5000 copias y que durante el periodo de seguimiento (12 meses) tuvieron modificaciones del tratamiento entre 3 y 4 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 6 meses después? Es intuitivo temer que si un paciente tiene fracaso virológico que se detecta después del curso de 6 meses, el virus puede acumular mutaciones de resistencia que comprometerían el éxito de regímenes posteriores. Dicho temor a la resistencia viral se soportó 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 periodo de 6 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 10000 copias (32, 33, 34). Adicionalmente, 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 1000 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 1000. Existe evidencia para decir entonces que para evitar comprometer regímenes de rescate, debe evitarse que el paciente inicie tratamiento con más de 1000 copias idealmente, y definitivamente con más de 10000 copias.

¿Cuál es el tiempo requerido para que un paciente que tiene falla virológica tenga más de 1000 copias o 10000 copias a los 6 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 1000 y 10000 (\log_3 y \log_4), fueron evaluados para determinar la tasa de cambio mensual de carga viral y recuento de CD4, de acuerdo a 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 log₁₀ al mes, estos individuos permanecerán 9 meses con carga viral inferior a 1000. Finalmente, si escogemos el tercio que presentó una tasa superior a 0.04, y suponemos es de 0.06 log₁₀ copias al mes, estos individuos permanecerán con una carga viral inferior a 1000 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 1000 copias y muy improbable que tenga carga viral superior a 10000 copias antes de los 6 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 10 pacientes altamente experimentados con fracaso virológico a los cuales se les cambió tratamiento basados en genotipo (38). 5 de los 10 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 1500 copias, 420 copias, 600 copias, 15000 copias, y 30000 copias) no se evidenció desarrollo de nuevas resistencias en un período de 8 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 184 se seleccionó con cierta frecuencia en pacientes con niveles bajos de viremia. Estos hallazgos parecen coincidir con los del estudio Triledge que en un sub-análisis virológico encontró que la única mutación que se seleccionaba en presencia de viremia baja fue la 184 (39). Sin embargo, la mutación 184 aislada no compromete regímenes posteriores basados en AZT, D4T, Abacavir o DDI (40). Otro estudio que evaluó resistencia viral en 21 pacientes con viremia de bajo nivel por un período medio de 11 meses encontró que 9 tenían mutantes resistentes, pero 8 de ellos habían sido tratados con regímenes anteriores, y en solo 3 casos los autores atribuyeron posible resistencia seleccionada por el régimen actual (41).

Es útil tener en cuenta que, aunque 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 2-4 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:

- 1) Paciente con inicio o modificación reciente de la terapia que presenta una caída de 2 o más log en un período de 2 meses.
- 2) Paciente con duración de terapia de 6 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 corrección la carga viral cae 1 log con respecto al valor previo.

6.2.3. Recomendaciones

Posponga la realización de la carga viral 2 semanas, si el paciente tiene una infección aguda, o ha sido vacunado recientemente (IIB).

Tabla No. 35 Indicación de exámenes de laboratorio y su grado de recomendación

Exámenes	Indicación/escenario clínica	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 <u>y</u> el paciente <u>no recibe</u> profilaxis adecuada para toxoplasmosis	Una vez (para decidir necesidad de profilaxis)	IIIB
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 3 meses por un año, luego cada 6 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 6 meses de iniciado el tratamiento, y luego cada 3-12 meses.	IIIA
Transaminasas	Paciente en tratamiento con nevirapina	A las 2 semanas, luego mensualmente en los cuatro primeros meses y luego cada 6 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 6 meses	IIIA
Creatinina, parcial de orina +/- ecografía renal +/- Uro-TAC +/-	Paciente con sospecha de urolitiasis	Cada vez que exista clínica sugestiva	IIIA

urografía excretora			
Glucosa pre-prandial	Paciente en tratamiento con inhibidores de proteasa.	A los 6 meses y luego cada 3-12 meses	IIIB
CD4	Paciente con o sin tratamiento	Cada 6 meses	IIIA
Carga viral	Paciente sin tratamiento, CD4 mayor de 350	No realizar	IIIA
	Paciente sin tratamiento, CD4 entre 250 y 350	Cada 6 meses	IIIA
	Paciente que inicia o modifica tratamiento	Una vez a los 2 meses de inicio o cambio	IIIA
	Paciente inició o modificó recientemente tratamiento y tuvo respuesta óptima evaluación de 2 meses	Una vez a los 6 meses de inicio o modificación	IIIA
	Paciente tiene respuesta óptima después de 6 meses de inicio o modificación del tratamiento	Cada 6 meses	IIIA
	Paciente tiene respuesta sub-óptima y se detectan barreras de cumplimiento, tolerancia, o farmacocinética	Repetir carga viral después de 2 meses de corrección de barrera	IIIA
	Paciente tiene respuesta sub-óptima y no tiene barreras de cumplimiento, tolerancia, o farmacocinética	Repetir carga viral inmediatamente	IIIA

REFERENCIAS

1. Suttman U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Muller MJ. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:239-46.
2. Wheeler DA, Gubert CL, Launer CA, et al. 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* 1998; 18:80-5.
3. Guenter P, Muuranhainen N, Simons G, et al. Relationships among nutritional status, disease progression, and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:1130-8.
4. Remor E. Apoyo social y calidad de vida en la infección por el VIH. *Aten Primaria* 2002;30(3):143-9.
5. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in Plasma HIV-1 RNA and CD4⁺ Lymphocyte Counts and the Risk of Progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996;334(7):426-31.
6. O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, et al. Changes in Plasma HIV RNA Levels and CD4⁺ Lymphocyte Counts Predict Both Response to Antiretroviral Therapy and Therapeutic Failure. *Ann Intern Med* 1997;126(12):939-945.
7. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, et al. 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* 1996;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. 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* 1997, 11:169-175.
10. Marschner IC, Collier aAN, Coombs, RW, et al. Use of Changes in Plasma Levels of Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA to Assess the Clinical Benefit of Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 1998;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. Risk of new AIDS diseases in people on triple therapy. *Lancet* 1999; 353(9151): 463.
13. d'Arminio Montforte A, Adorni F, Meroni, L, et al. Predictive role of the three-month CD4 cell count in the long-term clinical outcome of the first HAART regimen. *Biomed Pharmacother* 2001;55(1):16-22.
14. Montaner JSG, DeMasi R, Hill AM. The effects of lamivudine treatment on HIV-1 disease progression are highly correlated with plasma HIV-1 RNA and CD4 cell count. *AIDS* 1998, 12:F23-F28.
15. Gill CJ, Griffith JL, Jacobson D, Skinner S, Gorbach SL, Wilson IB. Relationship of HIV Viral Loads, CD4 Counts, and HAART Use to Health-Related Quality of Life. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:485-492.
16. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS* 1999, 13:797-804.
17. Staszewski S, Miller V, Sabin C, et al. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:951-6.

18. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999; 13:F35–F43.
19. Pradier C, Carrieri P, Bentz L, et al. Impact of short-term adherence on virological and immunological success of HAART: a case study among French HIV-infected IDUs. *Int J STD AIDS* 2001;12(5):324-8.
20. Kim S, Hughes MD, Hammer SM, et al. Both serum HIV type 1 RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict clinical outcome in HIV type 1-infected subjects with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *AIDS Research & Human Retroviruses* 2000;16(7):645-53.
21. Flandre P, 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* 1999; 13(3):430.
22. Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS* 2002, 16:1521–1527.
23. de Mendoza C, Soriano V, Perez-Olmeda M, et al. Different outcomes in patients achieving complete or partial viral load suppression on antiretroviral therapy. *J Human Virol* 1999; 2(6):344-9.
24. Grub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 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. Raised viral load in patients with viral suppression on highly active antiretroviral therapy: transient increase or treatment failure?. *AIDS* 2002; 16:615-618.
27. Rizzardi GP, De Boer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest* 2000;105:777–782.
28. Cozzi Lepri A, Miller V, Phillips AN, Rabenau H, Sabin SA, Staszewski S. 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* 2001, 15:47-54.
29. Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial Virological and Immunologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy Predicts Long-Term Clinical Outcome. *Clin Infect Dis* 2001;33:466-72.
30. Haubrich RH, Currier J, Forthal DN, et al. A Randomized Study of the Utility of Human Immunodeficiency Virus RNA Measurement for the Management of Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33:1060-8.
31. D'Aquila RT, Johnson VA, Wells SE, et al. Zidovudine Resistance and HIV-1 Disease Progression during Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med* 1995;122(6):401-8.
32. Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS* 2002;16:727-736.
33. Vray M, Meynard JL, Dalban C, et al. 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* 2003; 8(5):427-34.

34. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999, 13:F35–F43.
35. Cabrera C, Cozzi-Lepri A, Phillips AN, et al. 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. Virological success of lopinavir/ritonavir salvage regimen is affected by an increasing number of lopinavir/ritonavir-related mutations. *Antiviral Therapy* 2003; 8(3):209-14.
37. Cozzi-Lepri A, Phillips An, Miller V, et al. Changes in viral load in people with virological failure who remain on the same HAART regimen. *Antiviral Therapy* 2003; 8(2):127-36.
38. Zollner B, Feucht HH, Weitner L, et al. Application of HIV-1 genotypic-resistance testing prevents the evolution of further resistance mutations in heavily pretreated patients. *J Clin Virol* 2001;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. 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* 1998, 12:705–712.
41. Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, et al. Genotypic Resistance in HIV-1-Infected Patients with Persistently Detectable Low-Level Viremia while Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1030-1037.
42. Villar-Arias A, Pinilla-Moraza J, Labarga-Echeverría P, Antón-Botella F. Changes in viral load during acute respiratory infections in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13(12):1601.
43. Chapman LE, Green TA, Ahmed F, et al. Effect of clinical events on plasma HIV-1 RNA levels in persons with CD4+ T-lymphocyte counts of more than 500 x 10⁶ cells/l. *AIDS* 2000, 14:1135-1146.
44. Donovan RM, Bush CE, Markowitz NP, Baxa DM, Saravolatz LD. Changes in virus load markers during AIDS-associated opportunistic diseases in human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis* 1996, 174:401-403.
45. Mole L, Ripich S, Margolis D, Holodniy M. The impact of active herpes simplex virus infection on human immunodeficiency virus load. *J Infect Dis* 1997, 176:766-770.
46. Bush CE, Donovan RM, Markowitz NP, Kvale P, Saravolatz LD. A study of HIV RNA viral load in AIDS patients with bacterial pneumonia. *J Acquired Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996, 13:23-26.

7. VIH Y EMBARAZO

7.1. 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.

7.2. Presentación de la Información

La probabilidad de transmisión perinatal sin tratamiento es del 20-28% y se reduce a 1-2% en 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 1000 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 1202 mujeres con cargas virales menores a 1000 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 describe 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 antiretrovirales, 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 (> 1000 copias/ml) y que venían recibiendo profilaxis con AZT ó terapia combinada, no se sabe si la administración de otros antiretrovirales 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 antiretrovirales 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 antiretrovirales sobre el feto no solo 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 antiretrovirales. Aunque los datos clínicos sobre antiretrovirales en el embarazo son muy limitados, hay suficiente información disponible sobre algunos agentes que permite 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 No. 36 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
Inhibidores Proteasa	Nelfinavir	Indinavir	
	Saquinavir	Lopinavir	Amprenavir
		Ritonavir	Fosamprenavir

* El uso de nevirapina en gestantes con conteos de CD4 mayor de 250/mm³ se asocia a 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 post-parto (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 No. 37 Quimioprofilaxis con AZT

Tiempo de Administración de la Zidovudina (AZT).	Régimen
Anteparto	AZT 300mg. 2 veces/día V.O., iniciando entre la semana 14 y 34 ,y continuando durante el resto del embarazo.
Intraparto	AZT bolo de 2mg/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, c/ 6 horas iniciando dentro de las 8-12h. de nacido, y por 6 semanas.

La quimioprofilaxis con AZT sin otras drogas es una opción únicamente para pacientes que tienen cargas virales inferiores a 1000 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 4-6 meses y las cepas resistentes rara vez son transmitidas al feto (8,9).

Aunque la medicación antiretroviral intraparto y neonatal no previenen 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 post-exposición en el recién nacido.

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

- 1) AZT intravenosa intraparto: 2 mg/kg en bolo seguidos de 1 mg/kg/hora mantenimiento, y AZT al recién nacido por 6 semanas. Es el esquema más utilizado.
- 2) AZT + Lamivudina via oral a la madre durante el trabajo de parto, y la misma combinación al recién nacido via oral por 1 semana. Para la madre se recomienda el siguiente esquema: AZT 600 mg via oral al inicio del trabajo de parto, seguido por 300 mg via oral cada 3 horas hasta el parto y lamivudina 150 mg oral al inicio del trabajo de parto seguidos por 150mg via oral cada 12 horas hasta el parto. Para el recién nacido: AZT 4 mg/kg via oral cada 12 horas y lamivudina 2 mg/kg via oral cada 12 horas por 7 días. (7)
- 3) 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).

- 4) Nevirapina dos dosis, una al inicio del trabajo de parto a la madre y otra a las 48 horas post-parto al neonato, con AZT intravenosa a la madre en el trabajo de parto, y AZT por 6 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 ó 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 > 1000 copias/ml cerca al tiempo del parto. Los resultados no son tan contundentes en pacientes con carga viral menor de 1000 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 3 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 4 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 antiretrovirales, el tiempo de evolución de la ruptura y el grado de progreso del trabajo de parto: muchos estudios han demostrado que el riesgo de transmisión vertical con cesárea luego de 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 post-parto, 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 post-parto (3-7 días).

7.3. Recomendaciones

7.3.1. Detección

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

7.3.2 Terapia Antirretroviral y la Mujer Embarazada

Tabla No. 38 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	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 No.39 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 1000	Monoterapia con AZT	IIB
Mujer sin tratamiento	CD4 < 250	Inicie AZT-3TC-	IA

previo, posterior a primer trimestre, CV mayor de 1000		Nevirapina	
Mujer sin tratamiento previo, posterior a primer trimestre, CV mayor de 1000	CD4 > 250	Inicie AZT-3TC-Nelfinavir	IIA
Mujer con tratamiento previo	Primer trimestre	Suspender todos los ARV o continuar (decidir con paciente)	IIIC
Mujer con tratamiento previo, posterior a primer trimestre	Régimen no incluye AZT	Añada AZT, modifique otros componentes si régimen incluye combinación de DDI-D4T, efavirenz, amprenavir, tenofovir	IIIB
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 embarazo con ARV	Carga viral tercer trimestre desconocida o mayor de 1000	Programe parto por cesárea electiva semana 38	IIC
Mujer en tercer trimestre embarazo con ARV	Carga viral tercer trimestre menor de 1000	Parto vaginal	IIC

Tabla No. 40 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*.	IIIB
Mujer en trabajo de parto, con ARV previo	----	AZT IV	IIIB
Mujer con ruptura de membranas	----	Procurar desembarazar antes de 4 horas	IIIC
Mujer en preparación para cesárea electiva	-----	Inicie AZT IV 3 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 No. 41 Antirretrovirales recomendados después del parto

Escenario	Factor Modificador	Recomendación	Grado Recomendación
Paciente sin ARV	No recibió nevirapina	Evaluar con CD4 y CV	IIIB

previo a trabajo de parto/cesárea	durante trabajo de parto	necesidad de continuar ARV	
Paciente sin ARV previo a trabajo de parto/cesárea	Recibió nevirapina pre-parto	Dar AZT-3TC por 7 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.	<u>Recibió</u> nevirapina pre-parto	Suspender ARV después de 7 días de AZT-3TC	IIB
Paciente con ARV previo a trabajo de parto/cesárea, sin indicación de terapia según clínica, CD4 y carga viral.	<u>No recibió</u> nevirapina pre-parto	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

7.4. Evaluación Inicial y Seguimiento de la Gestante Infectada

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

Tabla No. 42 Recomendación de carga viral en la gestante infectada

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

7.5. Profilaxis del Recién Nacido de Mujer Infeccionada o de Mujer con Prueba de Tamizaje Positiva o Dudosa con Pruebas Confirmatorias Pendientes

Tabla No. 43 Recomendación de profilaxis al recién nacido

Escenario	Factor Modificador	Recomendación	Grado Recomendación
Madre sin ARV previo a trabajo de parto/cesárea	Madre <u>recibió</u> nevirapina durante trabajo de parto	AZT 2mg/kg jarabe cada 6 horas* por 6 semanas y una dosis de nevirapina 2 mg/kg <u>a las 48 horas</u>	IIB
Madre sin ARV previo a trabajo de parto/cesárea	Madre <u>NO recibió</u> nevirapina durante trabajo de parto	AZT 2mg/kg jarabe cada 6 horas* por 6 semanas, una dosis de nevirapina 2mg/kg <u>tan pronto como</u>	IIB

		<u>sea posible después del nacimiento y repetir segunda dosis de nevirapina a las 48-72 horas</u>	
Madre con ARV previo a trabajo de parto/cesárea	Carga viral tercer trimestre mayor 1000 copias	AZT 2mg/kg jarabe cada 6 horas por 6 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 1000 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 12 horas o 2 mg/Kg VO cada 12 horas, y aumentar frecuencia a cada 8 horas luego de 4 semanas si el neonato nació antes de las 30 semanas de gestación o luego de 2 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 positivos 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.

7.6. Seguimiento del Hijo de Mujer Infectada

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

REFERENCIAS

1. Saada M, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Pregnancy and progression to AIDS: results of the French prospective cohorts. *AIDS* 2000;14:2355-2360
2. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;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. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med.* 1999;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 1 (HIV-1) Transmission: Association with Maternal Plasma HIV-1 RNA Load, Genital HIV-1 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; Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;(5):484-94.
6. John P. A. 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. Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by Pregnant Women with RNA Virus Loads <1000 Copies/mL . *J Infect Dis* 2001;183:539-545.
7. Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/perinatal/PER_022405.pdf. última actualización en Febrero 24, 2005.
8. Bardeguez 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; 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.* 2003;32(2):170-81.
9. Johnson VA, Petropoulos CJ, Woods CR, Hazelwood JD, Parkin NT, Hamilton CD, Fiscus SA. Vertical transmission of multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and continued evolution of drug resistance in an HIV-1-infected infant. *J Infect Dis.* 2001;183(11):1688-93.
10. Coleen K. Cunningham, Marie-Laure Chaix, Claire Rekacewicz, Paula Britto, Christine Rouzioux, Richard D. Gelber, Alejandro Dorenbaum, Jean Francois Delfraissy, 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 1 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. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS*. 2001;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; Perinatal HIV Prevention Trial Group. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2004;351(3):229-40.
 13. Shapiro R, Thor I, Gilbert P, et al. 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, 2005. 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. 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, 2004 Abstract LbOrB09.
 16. Palombi L, Germano P, Liotta G, et al. HAART in Pregnancy: Safety, Effectiveness, and Protection from Viral Resistance: Results from the DREAM Cohort. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2005. Abstract 67.

8. 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 aún 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 tanto se puede suspender la 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.

8.1. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

8.1.1. 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).

8.1.2 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 mgr. 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/sulfa 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, debieran 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 de 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 toleran trimetoprim/sulfametoxazol, y

requieren también profilaxis para Toxoplasmosis cerebral, deberá usarse dapsona más pirimetamina más ácido fólico (IB) (17-19).

8.1.3. 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/ mm³ por lo menos durante tres meses. (IA) (4).

8.1.4. Reinstauración de la Profilaxis

Cuando la cuenta de células CD4 disminuya por debajo de 200/ mm³ (IIIA).

8.1.5. 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 a un balance del riesgo de infección oportunista y el riesgo de toxicidad al embrión (4).

8.2. Encefalitis por *Toxoplasma gondii*

8.2.1. 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 75-77°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.

8.2.2. Prevención de 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 folínico, 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).

8.2.3. 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).

8.2.4. Reinstauración de la Profilaxis

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

8.3. Tuberculosis

8.3.1. 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).

8.3.2. Prevención de 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 \geq 5 mm de induración) deberá tomárseles una radiografía del tórax y practicarles 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 9 meses; 4 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 pulmonar 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 substancial 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).

8.3.3. 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 (IIIA). El régimen de elección en las personas que no se han expuesto a TB resistente consiste de isoniazida diaria o bisemanal. Deberá acompañarse de piridoxina. La posibilidad de teratogenicidad indica iniciar la profilaxis después del primer trimestre.

8.4. Infecciones Respiratorias Bacterianas

8.4.1. Prevención de Exposición

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

8.4.2. 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 5 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/sulfa para la profilaxis de *P. jiroveci* reduce la frecuencia de las infecciones respiratorias bacterianas (IIA). Sin embargo, el medicamento no debiera usarse solo para la prevención de infecciones respiratorias, ya que puede promover el desarrollo de microorganismos resistentes al trimetoprim/sulfa (IIID).

8.4.3. 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).

8.5. Candidosis

8.5.1. Prevención de Exposición

No existen medidas para reducir la exposición al hongo.

8.5.2. Prevención de 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).

8.5.3. Mujeres Embarazadas

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

8.6. Criptococosis

8.6.1. Prevención de Exposición

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

8.6.2. Prevención de 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).

8.7. Citomegalovirus

8.7.1. 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 manos, reducen la exposición (IIA).

8.7.2. Prevención de 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).

8.8. Complejo *Micobacterium Avium* (CMA)

8.8.1. Prevención de Exposición

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

8.8.2. Prevención de Enfermedad

A pesar de su conocida ubicuidad y de la frecuencia con que produce complicaciones tardías en pacientes con SIDA en Norte América y Europa, algunos informes señalan que las infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* en Latinoamérica es poco común. Igual sucede en África (41-47). 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).

8.8.3. Mujeres Embarazadas

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

Tabla No. 44 Resumen profilaxis infecciones oportunistas

Infección Oportunista	Indicaciones de profilaxis primaria	Profilaxis primaria	Alternativa
Pneumocystosis	Candidosis orofaríngea. CD4<200 CD4<14% Categorías 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 <u>con</u> 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*	CD4 positiva y en contacto cercano con tuberculoso	Isoniazida 300 mg/d por 9 meses (añadir piridoxina 50 mg/d), ó Isoniazida 900 mg dos veces por semana por 9 meses (añadir piridoxina 100 mg con cada dosis)	Rifampicina 600 mg/d por 4 meses
Infecciones respiratorias bacterianas	CD4 <u>mayor</u> de 200	Vacuna 23-valente para neumococo (cada 5 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 c/12 horas	-----

* Excluir siempre tuberculosis activa con radiografía de tórax +/- 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, and the Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. AIDS 1999;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 Multicenter AIDS Cohort Study Group. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with HIV-1. N Engl J Med 1990;322:61-5.
6. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. 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 1998;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. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995;332:693-9.
10. Schneider MME, Hoepelman AIM, Schattenkerk JKME, et al., and the Dutch AIDS Treatment Group. 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 1992;327:1836-41.
11. Schneider MME, Nielsen TL, Nelsing S, et al. 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 1995;171:1632-6.
12. El-Sadr W, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV infected individuals. Clin Infect Dis 1999;29:775-83.
13. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al., for the AIDS Clinical Trials Group. A controlled trial of trimethoprim-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 1992;327:1842-8.
14. Leoung G, Standford J, Giordano M, et al. 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, 1997. Abstract no. LB10.

15. Para MF, Dohn M, Frame P, Becker S, Finkelstein D, Walawander A, for the ACTG 268 Study Team. 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 2000;24:337-43.
16. Podzamczer 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. 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.
18. Chan C, Montaner J, LeFebvre EA, et al. 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 1999;180:369-376.
19. El-Sadr W, Murphy RL, Yurik RM, et al. 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 1998;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. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 1992;117:106-11.
22. Podzamczer 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.
23. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. 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.
24. Dworkin M, Hanson D, Jones J, Kaplan J, and the Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project (ASD). Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T-lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. J Infect Dis 2000;182:611-5.
25. Kirk O, Lundgren JD, Pederson C, Nielsen H, Gerstoff J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? AIDS 1999;13:1647-51.
26. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-1 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. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. J Infect Dis 2000;181:1635-42.
28. Miro JM, Podzamczer D, Pena JM, Alberdi J, et al. Discontinuation of Primary and Secondary *Toxoplasma gondii* Prophylaxis is Safe in HIV-1 Infected Patients after Immunological Recovery with HAART. Final Results of the GESIDA 04/98 Study [Abstract]. In: Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents

- and Chemotherapy. San Francisco, CA: American Society for Microbiology, 2000. Abstract No. L16.
29. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. 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. Pneumococcal disease among HIV-Infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. *Clin Infect Dis* 2001;32(5):794-800.
 34. Guerrero M, et. al. Pneumonia in HIV-Infected Patients: A case-control survey of factors involved in risk and prevention. *AIDS* 1999;13:1975-1981.
 35. Gebo KA, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1996;173:857-62.
 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. Evaluation of effectiveness of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000;160:2633-2638.
 38. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996;22:336-40.
 39. Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet* 1997;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. 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. Mycobacterium avium complex (MAC): an unusual potential pathogen in cerebrospinal fluid of AIDS patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1995;37(2):93-8.
 43. Kaplan JE, Hu DJ, Holmes KK, et al. Preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons: implications for the developing world. *Am J Trop Hyg* 1996;55:1-11.
 44. Fordham von Reyn C, Arbeit RD, Tosteson AN, et al. The international epidemiology of disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS. International MAC study group. *AIDS* 1996;10:1025-32.
 45. Koivula T, Hoffner S, Winqvist N, et al. 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. Infección por VIH/SIDA. Análisis de 244 casos. *Acta Méd Col* 1992;17(5):376-82
 47. Slotar D. Pulmonary manifestations of HIV/AIDS in the tropics. *Clin Chest Med* 2002;23(2):355-67.

48. Adair CD, Gunter M, Stovall TG, McElroy G, Veille JC, Ernest JM. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998;91:165-8.

9. EXPOSICIÓN DE RIESGO

9.1. Exposición Ocupacional

Exposición ocupacional de riesgo se define como 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 cefalo-raquídeo, líquido sinovial, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido amniótico, semen y secreciones vaginales o cualquier secreción visiblemente contaminada con sangre).

9.1.1. 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 post-exposición (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 elemento cortopunzante esté contaminado con VIH de acuerdo a 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 al VIH.

El riesgo asociado a la exposición misma se estratifica como se mencionó arriba. 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.

9.1.2. 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 su familia. No se debe donar sangre u órganos durante el periodo de seguimiento.

9.1.3. 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 48-72 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 No.45 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 de 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 de 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 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 de 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 de 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 o D4T-3TC. Tener en cuenta si está disponible historia de la fuente.

PPE de tres medicamentos: AZT-3TC- Tercer medicamento guiada según 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.

9.1.4. Monitoreo

Prescribir PPE por 4 semanas (IIB).

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

Obtenga los mismos exámenes para-clínicos que en pacientes que inician la terapia (ver sección de seguimiento) (IIIB).

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

Realizar VIH-ELISA a los 3 meses y a los 6 meses al trabajador expuesto a VIH, expuesto a fuente con estado de VIH desconocido, o fuente desconocida (IIIB).

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

9.2. 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 salud.

9.2.1. Estratificación del Riesgo

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

Tabla No. 46 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 de 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, secreciones 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.

9.2.2. Intervenciones No Medicamentosas

Ninguna específica.

9.2.3. Intervenciones Medicamentosas (ver anexo – flujograma)

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

Si la fuente está accesible para 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 a factores de riesgo o 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 re-evaluar después de reunir más información (IIIB).

Si la exposición es substancial, 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) IIIC.

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 o/y 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).

9.2.4. Monitoreo

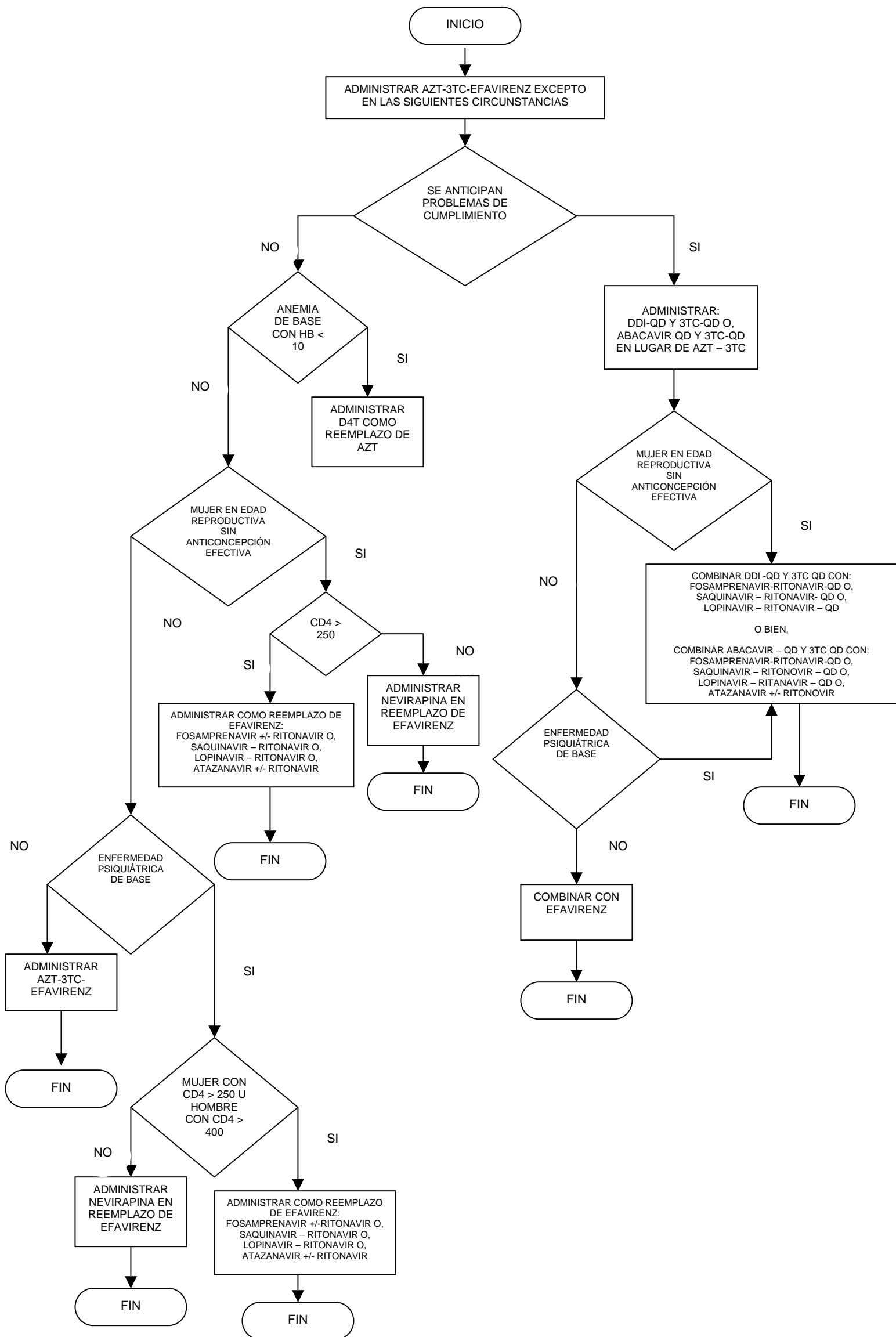
Similar al monitoreo mencionado en exposición ocupacional (IIIB).

REFERENCIAS

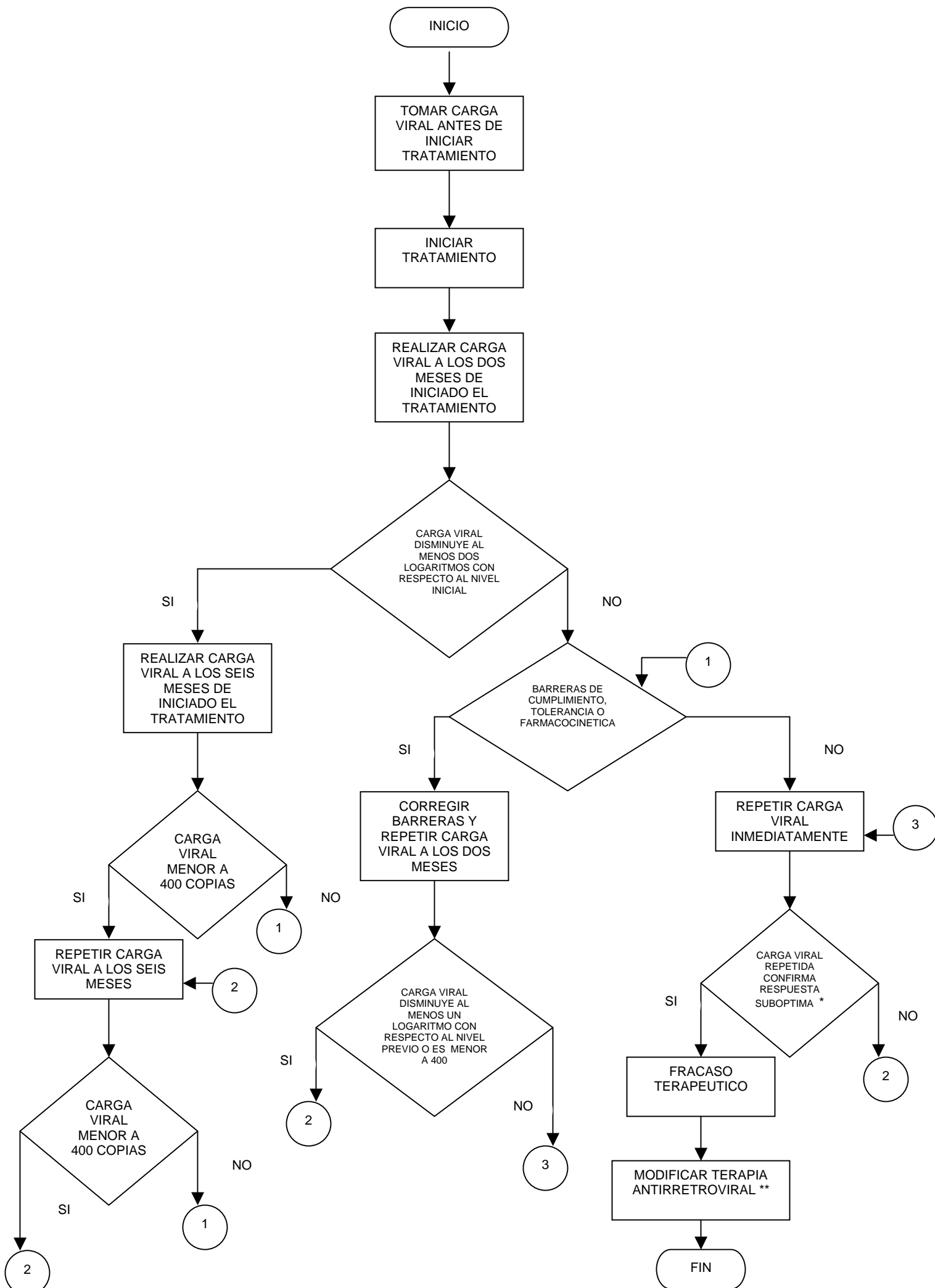
1. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR 2001;50(RR-11):1-52.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV in the United States. MMWR 2005;54(RR-2):1-19.

ANEXOS

SELECCIÓN DE REGIMEN ANTIRRETROVIRAL INICIAL



SEGUIMIENTO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL CON CARGA VIRAL



*** Respuesta Subóptima:**

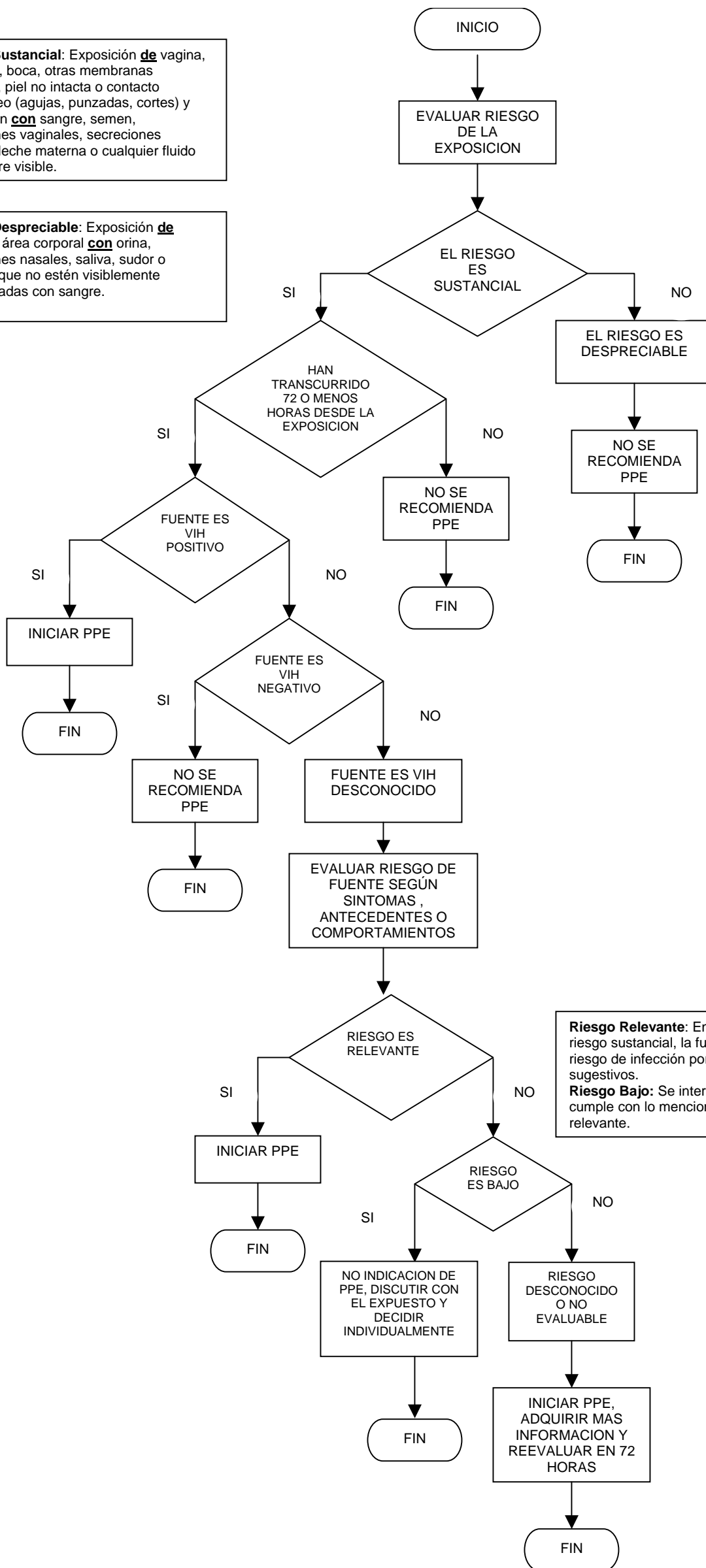
1. Carga viral disminuye menos de dos logaritmos con respecto al nivel de base después de dos meses de tratamiento.
2. Carga viral después de seis meses de tratamiento no es inferior a 400 copias.
3. Carga viral disminuye menos de un logaritmo después de un periodo de dos meses de corregir barreras.

** Ver tabla de modificación de terapia por fracaso.

EVALUACION Y MANEJO EXPOSICION DE RIESGO NO OCUPACIONAL

Riesgo Sustancial: Exposición de vagina, recto, ojo, boca, otras membranas mucosas, piel no intacta o contacto percutáneo (agujas, punzadas, cortes) y exposición con sangre, semen, secreciones vaginales, secreciones rectales, leche materna o cualquier fluido con sangre visible.

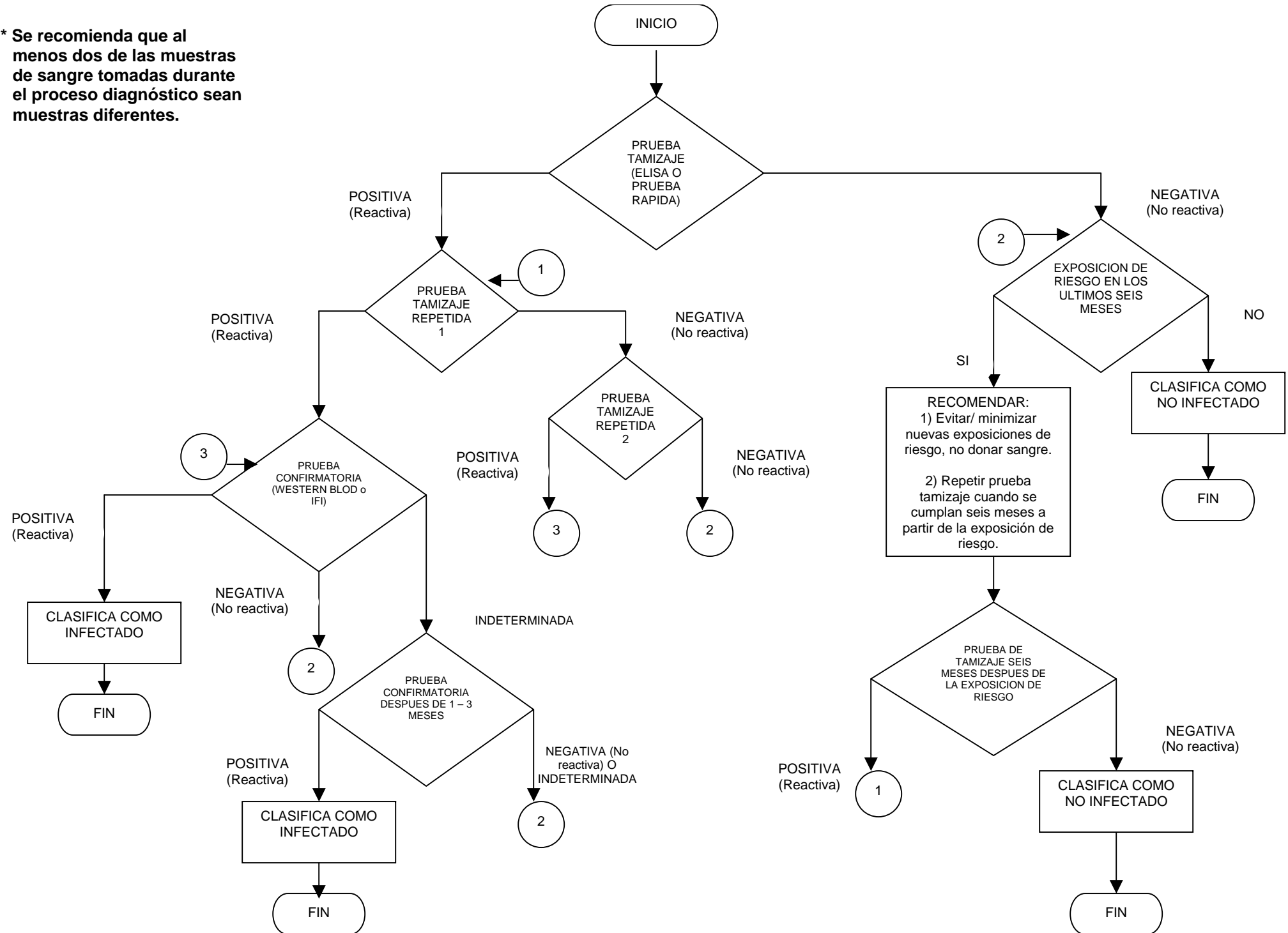
Riesgo Despreciable: Exposición de cualquier área corporal con orina, secreciones nasales, saliva, sudor o lagrimas que no estén visiblemente contaminadas con sangre.



Riesgo Relevante: En exposición con riesgo sustancial, la fuente tiene historia de riesgo de infección por VIH, síntomas sugestivos.
Riesgo Bajo: Se interroga a la fuente y no cumple con lo mencionado para riesgo relevante.

DIAGNOSTICO

**** 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
1000	3
2000	3.3
3000	3.47
5000	3.69
8000	3.9
10000	4
15000	4.17
20000	4.3
30000	4.47
40000	4.6
50000	4.69
75000	4.87
100000	5
150000	5.17
200000	5.3
300000	5.47
500000	5.69
750000	5.87
1000000	6

FORMULARIOS ASESORIA PRE Y POST 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 como 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 Post – 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 prevención de la transmisión (psicología, rehabilitación de drogas, etc).
- Recomendar la repetición de la prueba para aquellos con resultado negativo que han tenido conductas de riesgo recientes (6 meses)
- Espacio para resolver preguntas
- Documentar por escrito que se realizó la asesoría post-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 riesgos reales para seres queridos y precauciones necesarias en la vida diaria.
- Mencionar la confidencialidad de la información.
- Recomendar la notificación a 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.

CATEGORIAS PARA DEFINIR SI EL PACIENTE ES SINTOMATICO

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 a 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 al VIH (deterioro cognitivo o de otras funciones que interfiere con las actividades laborales o/y 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 o más episodios en 1 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.
- Coccidioidomicosis extrapulmonar.