

CENTRO NACIONAL
PARA LA PREVENCIÓN
Y EL CONTROL
DEL VIH/SIDA

SALUD



Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH



MÉXICO 2012

Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH

QUINTA EDICIÓN

México 2012

México 2012
Secretaría de Salud

Consejo Nacional para la Prevención y Control del Sida
(CONASIDA)

Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud

Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/Sida
(CENSIDA)

Herschel N° 119
Col. Anzures
Del. Miguel Hidalgo
México, DF, CP 11590

www.salud.gob.mx/conasida

Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH

QUINTA EDICIÓN 2012

ISBN: En Trámite.

PRIMERA EDICIÓN
ISBN 970-721-012-5

Impreso y Hecho en México
Printed and Made in México

Para la reproducción parcial o total de esta Guía será necesario contar con la autorización por escrito de la Dirección General del Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA (Censida).

SECRETARIA DE SALUD

DR. SALOMÓN CHERTORIVSKI WOLDENBERG
Secretario de Salud

DR. PABLO ANTONIO KURI MORALES
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud

LIC. GERMAN ENRIQUE FAJARDO DOLCI
Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud

LIC IGOR ROSETTE VALENCIA
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud

DR. ROMEO RODRIGUEZ SUAREZ
Comisionado de Institutos Nacionales de Salud y
Hospitales de Alta Especialidad

LIC. ANTONIO PEREZ HERNANDEZ
Titular del Órgano Interno de Control

LIC. GUILLERMO GOVELA MARTÍNEZ
Coordinador General de Asuntos Jurídicos y Derechos Humanos

LIC. CARLOS AMADO OLMOS TOMASINI
Director General de Comunicación Social

DR. JOSE ANTONIO IZAZOLA LICEA
Director General del Centro Nacional para la Prevención y el Control
del VIH/SIDA

Conasida 2012 Directorio Integrantes

**Mtro. Salomón Chertorivski
Woldenberg**

Secretaria de Salud
Secretario de Salud y Presidente
del Conasida

Dr. José Antonio Izazola Licea

Centro Nacional para la
Prevención y Control del VIH/
Sida
Director General del Censida y
Secretario Técnico del Conasida

Dr. José Ángel Córdova Villalobos

Secretario de Educación Pública
Vocal Titular Permanente

Mtro. Daniel Karam Toumeh

Director General del Instituto
Mexicano Del Seguro Social
Vocal Titular Permanente

**Mtro. Sergio Hidalgo Monroy
Portillo**

Director General del Instituto de
Seguridad y Servicios Sociales
para los Trabajadores del Estado
Vocal Titular Permanente

**Dr. Fernando Gabilondo
Navarro**

Director General del Instituto
Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Vocal Titular Permanente

Dr. Mauricio Hernández Ávila

Director General del Instituto
Nacional de Salud Pública
Vocal Titular Permanente

**Dr. Miguel Ángel Lezana
Fernández**

Director General del Centro
Nacional de Vigilancia
Epidemiológica y Control de
Enfermedades
Vocal Titular Permanente

Dr. Francisco Hernandez Torres

Director General de Calidad y
Educación en Salud
Vocal Titular Permanente

Lic. Fernando Alvarez Del Río

Director General de Planeación
y Desarrollo en Salud
Vocal Invitado del Consejo

**Dra. Prudencia Susana Ceron
Mireles**

Directora General del Centro
Nacional de Equidad de Género
y Salud Reproductiva
Vocal Titular Permanente

Dra. Julieta Rojo Medina

Directora General del Centro
Nacional de Transfusión Sanguínea
Vocal Titular Permanente

**Dra. Vesta Louise Richardson
Lópezcollada**

Directora General del Centro
Nacional para la Salud de la
Infancia y Adolescencia
Vocal Titular Permanente

Dr. Jesús Zacarias Villarreal Perez

Secretario de Salud en el Estado
de Nuevo León
Vocal Rotativo

Dr. Raul Estrada Day
Director General de los
Servicios de Salud de Zacatecas
Vocal Rotativo

Dr. Pablo Anaya Rivera
Secretario de Salud del Estado
de Veracruz
Vocal Rotativo

Dra. Gabriela Grijalva Monteverde
Rectora El Colegio de Sonora
Vocal Invitado

Dr. Phillippe Lamy
Representante de la OPS/OMS
en Mexico
Vocal Rotativo

Dra. Mercedes Juan López
Presidenta Ejecutiva Fundación
Mexicana para la Salud A. C.
Vocal Rotativo

**Almirante Francisco Saynez
Mendoza**
Secretario de Marina
Vocal Invitado

General Guillermo Galván Galván
Secretario de la Defensa Nacional
Vocal Invitado

Dr. Juan José Suárez Coppel
Director General de Petróleos
Mexicanos
Vocal Invitado

Dr. Raúl Plascencia Villanueva
Presidente de la Comisión
Nacional de los Derechos
Humanos
Vocal Invitado

Lic. Ricardo Bucio Mújica
Presidente del Consejo
Nacional para Prevenir la
Discriminación
Vocal Invitado

**Dr. Romeo Sergio Rodríguez
Suárez**
Titular de la Comisión
Coordinadora de Institutos
Nacionales de Salud y
Hospitales de Alta Especialidad
Vocal Invitado

**Mtro. David Garcia Junco
Machado**
Comisionado Nacional de
Protección Social en Salud
Vocal Invitado

Dr. Carlos Tena Tamayo
Comisionado Nacional Contra
las Adicciones
Vocal Invitado

Dr. Arturo Cervantes Trejo
Director General de Promoción
de la Salud
Vocal Invitado

**Mtro. Miguel Ángel Carreón
Sánchez**
Director General del Instituto
Mexicano de la Juventud
Vocal Invitado

**Lic. María Del Rocío García
Gaytán**
Presidenta del Instituto
Nacional de las Mujeres
Vocal Invitado

C. Antonio Enrique Nevárez
Presidente y Representante
Legal Comunidad
Metropolitana, A.C. Comac
Vocal Invitado

**C. David Alberto Murillo y
García**
Presidente Amigos contra el
Sida, A. C.
Vocal Invitado

**Lic. José Antonio Maldonado
Rodríguez**
Presidente Centro de Desarrollo
e Investigación sobre Juventud,
A.C.
Vocal Invitado

Lic. Rodrigo Rincón Jiménez
Representante legal Cohesion
de Diversidad de Identidades
para la Sustentabilidad, A.C.
Vocal Invitado

Dr. Carlos Magis Rodríguez
Presidente del Secretariado
Consortio de Investigación
Sobre VIH/Sida/Its
Vocal Invitado

Lic. Alejandrina García Rojas
Coordinadora del Programa
Mujeres Y VIH/Sida Salud
Integral para la Mujer A. C.,
Vocal Invitado

Psic. Maribel Ortega Álvarez
Presidente Acciones Voluntarias
sobre Educación en México
A.C.
Vocal Invitado

**Profesor Luis Adrián Quiroz
Castillo**
Representante Legal Salud
Derechos y Justicia A. C.
Vocal Invitado

SECRETARIOS TÉCNICOS DE LOS COMITES DEL CONASIDA

Mtro. Héctor Sucilla Pérez
Comité de Monitoreo y
Evaluación

Dr. Eddie Antonio León Juárez
Comité de Atención Integral

**Mtro. Juan Carlos Jaramillo
Rojas**
Comité de Normatividad y
Derechos Humanos

**C.D. Carlos Nicolás García de
León Moreno**
Comité de Prevención

Grupo de trabajo de elaboracion de la guia

Coordinadores

Dr. Luis Enrique Soto Ramírez
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador
Zubirán

Prof. Luis Adrian Quiroz
DVVIMSS

Especialistas en el grupo de tratamiento en adultos

Dr. Jaime Andrade Vilanueva
Hospital Civil de Guadalajara
CUCS.
Universidad de Guadalajara.

Dr. Mario Jáuregui Chiu
Instituto de Seguridad y
Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado (ISSSTE)

Dr. Juan José Calva Mercado
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición, Salvador
Zubirán

Dr. Juan Luis Mozqueda Gomez
COGUSIDA Guanajuato
Dra. Leticia Pérez Saleme
Centro Médico Nacional Siglo
XXI / IMSS

Dr. Jesus Gaytan Martinez
Centro Médico Nacional la
Raza/ IMSS

Dra. Yetlanezi Vargas Infante
Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias
(CIENI)

**Especialistas en el grupo de
tratamiento en niños**

Dra. Rocio Muñoz Hernandez
Universidad Nacional
Autónoma de México

Dra. Noris Pavia Ruz
Universidad Nacional
Autónoma de México

Dra. Nohemi Plazola Camacho
Instituto Nacional de
Perinatología / Secretaría de
Salud

Dra. Dulce Morales Perez
Hospital Infantil de México
Federico Gómez / Secretaría de
Salud

Dr. Luis Xochihua Díaz
Instituto Nacional de Pediatría /
Secretaría de Salud

Dr. Guillermo Vázquez Rosales
Hospital de Pediatría. Centro
Médico Nacional Siglo XXI /
(IMSS)

Secretariado técnico del Comité de Atención Integral

Dr. Eddie Antonio León Juárez
Centro Nacional para la
Prevención y el Control del VIH/
SIDA

Dra. Carmen Varela Trejo
Centro Nacional para la
Prevención y el Control del VIH/
SIDA

Secretariado técnico del Consejo Nacional de Salud

Dr. José Antonio Izazola Licea
Centro Nacional para la
Prevención y el Control del VIH/
SIDA

Dra. Carmen Soler Claudin
Centro Nacional para la
Prevención y el Control del VIH/
SIDA

Conflicto de intereses

Desglose de la Relación de los Miembros del Grupo de Elaboración de la Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH con las Compañías Farmacéuticas

Nombre	Compañía	Relación
** Dr. Luis Enrique Soto Ramirez	Abbott, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Viiv Healthcare	Grupo consultor, apoyo investigación, ponente
** Dr. Jaime Andrade Vilanueva	Abbott, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Viiv Healthcare	Grupo consultor, apoyo investigación, ponente
** Dr. Juan Jose Calva Mercado	Janssen-Cilag	Grupo consultor
** Dr. Jesus Gaytan Martinez	Abbot, Merck Sharp, Gilead, Bristol	Grupo consultor, ponente
Dr. Mario Jáuregui Chiu	Ninguno	Ninguno
Dr. Eddie Antonio León Juárez	Ninguno	Ninguno
** Dra. Leticia Pérez Saleme	Gilead, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag	Grupo consultor, ponente
Dra. Carmen Varela Trejo	Ninguno	Ninguno
** Dra. Yetlanezi Vargas Infante	Bristol Meyer Squib, Janssen-Cilag	Ponente, Grupo consultor
Dra. Rocio Muñoz Hernandez	Ninguno	Ninguno
** Dra. Noris Pavia Ruz	Bristol Meyer Squib, Pfizer, Tibotec	Investigador Miembro del Grupo de Seguridad (Independiente)
** Dra. Dulce Morales Perez	Bristol Meyer Squib, Pfizer	Investigador
Dra. Nohemi Plazola Camacho	Ninguno	Ninguno
Dr. Luis Xochihua Díaz	Ninguno	Ninguno
** Dr. Guillermo Vázquez Rosales	Abbott, Stendhal	Grupo consultor Ponente
** Dra. Norma Rivera Martinez	MSD	Ponente
** Dr. Antonio Mazas Garcia	MSD BMS	Grupo consultor
Prof. Luis Adrian Quiroz	Ninguno	Ninguno

**Los autores que participaron en el desarrollo de la presente guía y que tiene relación con la industria farmacéutica, que han recibido financiamiento para acudir y/o participar como ponentes en reuniones académicas y congreso, lo hacen del conocimiento, manifestando su potencial conflicto de intereses.

Índice

Presentación	12
Criterios técnicos y recomendaciones basadas en evidencia para la elaboración y revisión de la Guía de Manejo Antirretroviral	14
Capítulo 1	16
1.1. Evaluación inicial	16
1.2. Historia clínica	16
1.3. Recomendaciones generales sobre estudios de laboratorio y gabinete	19
Capítulo 2	24
2.1. Recomendaciones generales para el inicio del tratamiento ARV	24
2.2. Esquemas para personas con infección crónica por el VIH sin tratamiento previo	28
2.3. Criterios de cambio de tratamiento por falla virológica	37
2.4. Esquemas de tratamiento ARV después de falla terapéutica al primer esquema	40
2.5. Esquemas de tratamiento de rescate por falla terapéutica a múltiples antirretrovirales	46
2.6. Seguimiento de las personas con tratamiento ARV	53
2.7. Uso de los ensayos de resistencia a ARV	55
2.8. Apego al tratamiento	59
Capítulo 3	134
3.1. Criterios para inicio de tratamiento ARV en menores	134
3.2. Objetivos del tratamiento ARV en menores	135
3.3. Criterios de inicio de tratamiento en menores	136
3.4. Esquemas de tratamiento inicial en pediatría	137
3.5. Esquemas de tratamiento por falla terapéutica en niños	141

Capítulo 4	168
4.1. Esquemas de tratamiento ARV en embarazadas	170
4.2. Embarazadas infectadas sin antecedentes de tratamiento previo	171
4.3. Embarazadas con antecedentes de tratamiento ARV	172
4.4. Profilaxis en el recién nacido	174
4.5. Beneficio de la cesárea electiva	176
4.6. Lactancia	176
4.7. Consejería y uso de métodos anticonceptivos en mujeres infectadas con VIH en edad reproductiva	177
4.8. Monitorización de pacientes embarazadas sero-discordantes (no infectadas) con pareja infectada con el VIH.	177
Abreviaturas	184
Anexo I. Complicaciones del tratamiento antirretroviral	187
Anexo II. Exposición ocupacional al VIH en trabajadores de la salud: prevención y profilaxis post exposición	203
Anexo III. Abordaje de otras infecciones en personas con VIH	210
Anexo IV. Vacunación en las personas que viven con VIH	233
Anexo V. Coinfección con Hepatitis B y C	242
Anexo VI. Coinfección VIH y tuberculosis	269
Recomendación del Programa de Tuberculosis y el Programa de VIH.	280

Presentación

Los conocimientos de la estructura molecular, la etiopatogenia y el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) han evolucionado marcadamente en los últimos 10 años, lo que a su vez ha generado el desarrollo de nuevos medicamentos con diferentes mecanismos de acción que son capaces de inhibir la replicación viral y con ello detener la progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad. En nuestro país, sin embargo no se ha alcanzado aún la prescripción universal de los antirretrovirales de manera racional, basada en evidencia y bajo criterios uniformes, para lograr así ofrecer el máximo beneficio potencial de estos medicamentos tanto a nivel individual, a todas las personas que viven con VIH/SIDA (PVVS), así como a nivel comunitario, mediante la disminución de la transmisión del VIH al lograr el control del virus en estas personas. Con el objeto de establecer una referencia oficial nacional para los clínicos, en los consultorios, y para los tomadores de decisiones en la administración de los programas de acceso gratuito a la terapia antirretroviral, así como para mejorar el impacto social del tratamiento antirretroviral, el grupo de trabajo de la presente Guía ha realizado esta actualización 2012 con base a los conocimientos más recientes y la experiencia nacional.

El pronóstico y la calidad de vida de las personas con VIH se ha modificado sustancialmente debido al mejor conocimiento de la eficacia, tolerancia y durabilidad de los diferentes esquemas ARV y a la disponibilidad de un número creciente de los mismos con ventajas en potencia, farmacocinética y posología que favorecen la simplificación de los esquemas terapéuticos y consecuentemente el apego a los mismos. Por el contrario, la prescripción inadecuada de los ARV puede resultar perjudicial no sólo en lo individual para la persona afectada, sino desde el punto de vista de salud pública,

debido a la emergencia y transmisión de cepas resistentes que complican cada vez más el manejo de la enfermedad.

Los avances constantes en materia de VIH/SIDA reflejan un acelerado dinamismo poco común en medicina, por lo que es imperativo mantener actualizado al personal de salud en esta área. En la presente Guía 2012 la actualización se enfoca al uso de medicamentos ARV en adultos, mujeres embarazadas y niños. Dado que en estos capítulos se han concentrado las recomendaciones relevantes y que son de materia obligatoria, se han colocado 6 anexos que contienen información básica para la prescripción de los antirretrovirales y el tratamiento integral de las personas que viven con VIH/SIDA, pero que no constituyen el tratamiento antirretroviral base de esta guía. Las recomendaciones emitidas en ella reflejan la realidad de nuestro país tanto en experiencia de los médicos tratantes, como de acceso y costo de los tratamientos.

La presente Guía fue elaborada por un grupo de trabajo de tratamiento antirretroviral que incluye expertos en la atención de niños y adultos. Este grupo pertenece al Comité de Atención Integral del Consejo Nacional para la Prevención y el Control del VIH/Sida (CONASIDA), que tiene la representación oficial de todas las instituciones del Sector Salud.

Por acuerdo del Consejo de Salubridad General, la aplicación de esta Guía es obligatoria para todas las instituciones del Sector Salud. Su obligatoriedad es relevante en el mejor interés de los pacientes.

Las recomendaciones sobre esquemas terapéuticos se hicieron con el consenso de los autores que participaron en su elaboración y edición, así como de acuerdo con las opiniones recibidas de parte de otros grupos dedicados a la investigación y manejo de personas infectadas por el VIH, tanto en forma directa como electrónica y de acuerdo a la evidencia de clínicas internacionales. Las recomendaciones ofrecidas han sido ponderadas de acuerdo al peso de la recomendación y a la solidez de la evidencia existente, de acuerdo a la escala de graduación de la recomendación propuesta por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), en su versión modificada del 3 de noviembre del 2008, y el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EUA (DHHS).

Criterios Técnicos y Recomendaciones Basadas en Evidencia para la Elaboración y Revisión de la Guía de Manejo Antirretroviral

Introducción

La Medicina Basada en Evidencia consiste en la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta.

En esencia, esta guía pretende aportar más ciencia al arte de la medicina enfocada al manejo antirretroviral para las personas con VIH y su objetivo consiste en ofrecer la mejor información científica disponible para que ésta sea parte importante del sustento de las decisiones cotidianas en la práctica clínica.

Para la elaboración de este documento se consultaron las mejores evidencias científicas sobre el tema y las revisiones sistemáticas de alta calidad; con el fin de sustentar la recomendación o la descalificación de las diversas opciones de intervención médica. No se pretende describir un protocolo rígido de atención donde todos los puntos deben estar incorporados sino mostrar una referencia, flexible de acuerdo a la individualidad de cada paciente.

Objetivo General

El objetivo básico en el cuidado de la persona que vive con VIH es el de proporcionarle una atención integral por un conjunto diverso de profesionales, unidos para la obtención de un objetivo común, igualados en el valor de las aportaciones, pero diferenciados en el tipo de información e intervención que hay que realizar, tomando en cuenta los aspectos físicos, psicoemocionales, sociales y éticos.

En esta Guía, se realizan recomendaciones para favorecer la toma de decisiones médicas en pacientes adultos y niños, con problemas específicos relacionados con el VIH, como una herramienta que contribuya a mejorar la calidad de la atención, disminuir la frecuencia de tratamientos innecesarios, inefectivos o dañinos y minimizando la probabilidad de eventos adversos.

La graduación de las recomendaciones usada en esta guía se describe en la siguiente tabla.

Fuerza de la Recomendación	Calidad de la Evidencia para la recomendación
A: Recomendación fuerte para el enunciado	I: Uno o más ensayos clínicos aleatorizados con resultados clínicos y/o de laboratorio adecuadamente validados
B: Recomendación moderada	II: Uno o más ensayos clínicos no aleatorizados, para el enunciado con diseño adecuado o estudios de cohorte observacionales con desenlaces clínicos a largo plazo
C: Recomendación opcional	III: Opinión de expertos para el enunciado

Referencia. Castillejo MC, Zulaica C. Guías Clínicas 2007; 7 Supl 1:6.

Capítulo 1

1.1 EVALUACIÓN INICIAL DE LA PERSONA CON INFECCIÓN POR VIH

Una vez diagnosticado el individuo, como portador de la infección por VIH de acuerdo a la NOM-010-SSA2-1993, se procederá a la evaluación inicial, la cual debe adaptarse a las necesidades específicas de cada individuo¹. Es prioritario identificar síntomas, signos y definir intervenciones inmediatas en caso necesario; identificando problemas médicos concretos, relacionados o no a la infección por el VIH. Durante la primera valoración comienza la integración del expediente médico que debe llevarse a cabo de acuerdo a la NOM-168-SSA1-1998 del expediente clínico². La obtención de información clínica completa facilita la descripción de la enfermedad por VIH, en términos de transmisión, historia natural, riesgo de infecciones oportunistas (IO), tratamiento, evolución y complicaciones potenciales. Es un momento idóneo para detectar si la infección por VIH se encuentra en etapa aguda, asesorar al individuo acerca de la enfermedad y la transmisión de la misma, identificar problemáticas psico-sociales o prácticas de alto riesgo, estimar la capacidad de apego a los ARV e iniciar maniobras preventivas. Promover un ambiente de interés, respeto y confianza durante la historia clínica y primeras entrevistas con la persona afectada, favorece el establecimiento de una relación médico-paciente exitosa. Un resumen de las recomendaciones generales para el abordaje clínico de las personas que viven con VIH/SIDA se presenta en la **Tabla 1**.

1.2 HISTORIA CLÍNICA

1.2.1 Recomendaciones generales para el interrogatorio (AIII):

1. Información específica de la infección por el VIH:
 - Fecha de la primera serología positiva para el VIH y tipo de prueba realizada, así como el motivo por el cual se realizó dicha prueba. Estimación de la fecha de contagio (identificación de contacto seropositivo, ocurrencia de síntomas sugestivos de infección aguda o serologías anti-VIH previamente negativas). Fecha y resultado de conteos linfocitarios CD4+ realizados, cargas virales (CV) y pruebas de resistencia, diagnóstico y tratamiento de IO ^{1,3}.
 - Estadificar la infección por VIH según la clasificación del CDC 1993 y notificar los casos nuevos a la Secretaría de salud, de acuerdo a las recomendaciones de la NOM-010-SSA2-1993 ^{1,6}.

- Exposición a tratamiento ARV, esquemas administrados especificando medicamentos, posología, tiempo de administración y el motivo del cambio (intolerancia, toxicidad, falla u otro)^{3,4}.

2. Antecedentes

- Historia familiar de enfermedad cardiovascular temprana, diabetes, dislipidemia⁴. Sitios de residencia, viajes.
- Antecedente de contacto con tuberculosis o diagnóstico de tuberculosis latente o activa, varicela, herpes zoster⁴.
- Enfermedades concomitantes (ej. hemofilia, diabetes, hipertensión, hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), insuficiencia renal), hospitalizaciones y salud mental, registre historia de depresión y trastornos afectivos^{3,4}.
- Diagnóstico o tratamientos previos de infecciones de transmisión sexual^{1,6}.

3. Medicamentos

- Interrogar sobre costumbres dietéticas, suplementos nutricionales, otros tratamientos administrados cotidiana o esporádicamente, incluyendo profilaxis para infecciones oportunistas, drogas de prescripción controlada (ej. ansiolíticos, metadona) y tratamientos de medicina tradicional/alternativa^{3, 4, 6}.
- Alergias: A fármacos ARV utilizados previamente (ej. abacavir, nevirapina, efavirenz, fosamprenavir), o bien, no-ARV como sulfas, penicilina, antiinflamatorios, etc^{4,6}.
- Esquema de inmunizaciones administradas con anterioridad ^{3,4, 6}.

4. Identificación de vía de transmisión

- Sexual, percutánea, transfusional o vertical.
- Interrogatorio de potenciales contactos, a los cuales se debe ofrecer una prueba de diagnóstico con el consentimiento del paciente.

5. Abuso de sustancias.

- Tipo de droga, vía y frecuencia de la administración, tiempo de consumo, aplicación en grupo, intercambio de jeringas e interés en rehabilitación ^{3,4,6,7}.

6. Identificación de prácticas sexuales

- Tipo de coito, vida sexual activa al momento del diagnóstico, número de parejas sexuales, historia de abuso sexual ^{3,4,7}.
- Uso previo y actual de preservativo, relaciones sexuales bajo la influencia de drogas o alcohol, seroestatus de parejas sexuales.

7. En caso de Mujeres
 - Historia menstrual, métodos de control de la natalidad, infertilidad, historia de embarazo, deseos de procrear, diagnóstico, tratamiento y último seguimiento de mastopatías, citologías cervicouterinas y osteoporosis⁶.
8. Historia social
 - Violencia familiar, sistemas de apoyo/seguridad social^{3,6}.

1.2.2 Recomendaciones generales para la exploración física (AII):

1. Signos vitales, peso (actual, y registre cambios recientes), talla, índice de masa corporal y circunferencia de cintura.
2. Habitus exterior
 - Caquexia, cambios en la distribución grasa ^{4,6}.
3. Piel
 - Dermatitis seborreica, foliculitis, infecciones fúngicas, psoriasis, molusco, herpes y sarcoma de Kaposi^{3,4,6}.
4. Examen de retina
 - A practicarse en todo individuo con $CD4+ < 200 \text{ cel/mm}^3$ (retinitis por CMV y toxoplasma son más frecuentes en pacientes con $< 50 \text{ cel/mm}^3$) ^{3,4}.
5. Orofaringe
 - Leucoplaquia vellosa, candidiasis, ulceraciones aftosas, patología periodontal, sarcoma de Kaposi^{3,4,6}.
6. Cardiopulmonar
 - Síndromes pleuropulmonares.
7. Nódulos linfáticos y abdomen
 - Cervicales, axilares, inguinales, hígado y bazo. Cualquier trastorno localizado con hepato- o esplenomegalia, requiere evaluación adicional para descartar comorbilidades (ej. neoplasias, infecciones por micobacterias y hongos) ^{4,6}.
8. Neurológica
 - Disfunción cognitiva, trastornos neurológicos periféricos o de sistema nervioso central, síndrome meníngeo^{3,4,6}.

9. Genital

- Según corresponda: incluya examen pélvico/rectal o prostato/rectal, exploración de mama, escroto y testículos. Busque intencionadamente descarga transvaginal, transuretral o transrectal, tumoraciones, úlceras y condilomas ^{4, 6}.

1.3 RECOMENDACIONES GENERALES SOBRE ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE:

1. Si los documentos confirmatorios no se encuentran disponibles, confirme la infección por VIH con una prueba ELISA y de Western blot(AI)^{1,4,6}.
2. Conteo de linfocitos CD4+ y porcentaje de los mismos (AI).
3. Carga viral de VIH (AI).
4. Citología hemática completa (con estudio diferencial), electrolitos, creatinina, nitrógeno ureico, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubinas, albúmina, fosfatasa alcalina (AIII).
5. Glucosa en ayuno, colesterol total, triglicéridos, HDL-C y LDL-C, se sugiere su determinación basal antes de iniciar el tratamiento antirretroviral (AIII).
6. Examen general de orina y determinación calculada de creatinina (AIII)⁸.
7. Cálculo del riesgo cardiovascular basal (AIII)^{9,10}.
8. VDRL o RPR, IgG anti-Toxoplasma gondii, PPD (reporte en mm de induración), AgsVHB, y Ac anti-VHC (AIII).
9. Radiografía de tórax basal (BIII) y baciloscopías en expectoración de acuerdo a indicación.
- 10.Citología cervicouterina (AIII).
- 11.Prueba de embarazo en caso pertinente (AIII).
- 12.De acuerdo a los resultados habrán de ser consideradas medidas diagnóstico/terapéuticas específicas y la referencia a médicos especialistas.

1.4.RECOMENDACIONES GENERALES DE CONSEJERÍA (AII):

Estos aspectos deben de ser cubiertos por personal médico o paramédico con conocimientos específicos en el campo

1. Preparación para un tratamiento farmacológico prolongado, adherencia, efectos adversos^{2,3,5}.
2. Educación sobre prácticas sexuales, uso correcto y consistente del condón, métodos de control de la natalidad, prevención de transmisión sexual y vertical^{2,3,5,6}.
3. Control de adicciones y rehabilitación ^{5,6}.
4. Dieta, ejercicio, suplementos nutricionales^{2,3,5}.
5. Soporte familiar, social, psicológico y/o psiquiátrico (individual o de grupo)^{3,5,6}.
6. Educación en la salud, VIH/ITS y estrategias de apego^{5,6}.
7. Seguimiento del individuo con infección por VIH (véase el capítulo 2.6).
8. Inmunización y profilaxis de infecciones oportunistas (véase el capítulo 5.1).

Tabla 1. Recomendaciones generales para el abordaje clínico inicial de personas que viven con VIH/SIDA.

Historia clínica	Estudios de laboratorio basales	Comentarios
Interrogatorio Información específica de la infección por VIH/ SIDA Antecedentes Medicamentos Identificación de vía de transmisión Abuso de sustancias Identificación de prácticas sexuales Historia social	Serologías estándar para el diagnóstico de infección por VIH.	Asegúrese de confirmar el diagnóstico con copia de resultados previos o nuevos estudios.
	Biometría hemática completa.	Basal y en intervalos de 4-6 meses durante el seguimiento. Aumente la frecuencia si espera trastornos por el uso de drogas específicas o IO.
	Conteo de CD4+.	Repita cada 4-6 meses
	Carga viral RNA de VIH.	Repita cada 4-6 meses o más frecuentemente para confirmar la eficacia del tratamiento después de iniciar el TARAA.
	Depuración de Creatinina, BUN, examen general de orina	Repita anualmente o más frecuentemente con anomalías.
	Electrolitos, ALT, AST, bilirrubinas, albúmina, fosfatasa alcalina, EGO.	Repita a los 6 meses de iniciar TARAA y luego anualmente con resultados normales.
	Glucosa en ayuno y perfil de lípidos completo.	Repita a los 6 meses de iniciar TARAA y luego anualmente.
Exploración física Signos vitales, peso, talla Piel Examen de retina Orofaringe Cardiopulmonar Nódulos linfáticos y abdomen Neurológica Genital y rectal	Citología cervicouterina	A los 6 meses de iniciar TARAA y luego anualmente con resultados normales sin factores de riesgo para cáncer cervicouterino.
	+ PPD	Repita a los 6 meses de iniciar TARAA si el estudio inicial fue negativo, o si el conteo de CD4+ aumenta a >200 cel/mm3.
	Ag. sVHB, Ag e VHB, Ac. anticoreVHB, Ac. antiVHC	Identifique candidatos para la vacuna anti VHB, repita la serología anti-VHB y anti-VHC anualmente en sujetos con prácticas de alto riesgo.
	VDRL o RPR	Repita anualmente en individuos sexualmente activos con resultado previo negativo, o cada 6 meses en sujetos con prácticas de alto riesgo.
	IgG anti Toxoplasma	Repita en caso de resultados negativos y datos clínicos sugestivos.
	Tele de tórax	Búsqueda intencionada de nódulos pulmonares y alteraciones pleurales.

Bibliografía

1. Secretaría de salud de los Estados Unidos Mexicanos. **Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010, para la prevención y control de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.** Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/010ssa23.html> Acceso (27-02-2008).
2. McNeil, Sheffield JVL, Bartlett JG. Core elements of HIV primary care. En:
3. Bartlett JG, Cheever LW, Johnson MP and Paauw DS Eds. **A guide to primary care of people with HIV/AIDS.** 1st ed. US: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, HIV/AIDS Bureau; 2004. p. 13-19.
4. Aberg JA, Kaplan JE, Gallant JE, Libman H, Emmanuel P, Anderson JR, Stone VE, Oleske JM, Currier JS, and Gallant JE. **Primary care guidelines for the management of persons infected with Human Immunodeficiency Virus: 2009 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.** Clin Infect Dis. 2009; 49: 651-81.
5. Centers of Disease Control and prevention. **1993 revised classification system for VIH infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.** MMWR. 1992; 41 (N.º RR-17): 1-19.
6. Moore RD. Initial evaluation. Johns Hopkins POC-IT Center [sede Web]. Baltimore: Hopkins-hivguide.org; 08-10-2007 [- ; acceso 27-02-2008]. Disponible en: <http://www.hopkins-hivguide.org/management/miscellaneous/initialevaluation.html>

7. Calza AM, **Preventive counseling, screening, and therapy for the patient with newly diagnosed HIV infection.** Am Fam Physician. 2006; 73:271-28
8. Harris M, Zalunardo N, Bonner S, Werb R, Valyi M, Montaner JSG. **Use of estimated glomerular filtration rate to predict renal toxicity in patients receiving tenofovir DF.** Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; ;San Francisco, USA. Abstract 750.
9. Grinspoon S and Carr A. **Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV infected adults.** N Engl J Med. 2005; 352: 48-62.
10. European AIDS Clinical Society.Guidelines. **Prevention and Management of Non-Infectious Co-Morbidities in HIV.** Version 5, November 2009. Disponible en: <http://www.european-aids-clinical-society.org/guidelines.asp>

Capítulo 2

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS

Existen más de 20 antirretrovirales aprobados para el tratamiento de la infección por VIH, sin embargo, son solo unas cuantas las combinaciones de ellos las que se recomiendan actualmente para la terapia de inicio y otras mas en la terapia de rescate. Las siguientes recomendaciones se basan en las características ideales que debe tener un esquema en los diferentes escenarios de tratamiento: potencia o actividad antiviral, seguridad, simplicidad, tolerancia, farmacocinética aceptable, capacidad de ser secuenciados, y la posibilidad de actuar en pacientes con fallas previas; todo esto demostrado en resultados de ensayos clínicos¹.

La Tabla 2 resume los ARV disponibles en México, las dosis recomendadas y grado de seguridad durante el embarazo.

2.1. RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO ARV

El objetivo general del tratamiento antirretroviral es la supresión máxima y prolongada de la carga viral del VIH en el plasma, y la meta es que esto sea a en niveles inferiores a 50 copias de RNA viral/ml¹. El control viral restaura y preserva la función inmune de los individuos (reconstitución inmune), disminuye la morbi-mortalidad relacionada o no al SIDA, mejora la calidad de vida y reduce el riesgo de transmisión¹. Estos beneficios requieren la prescripción oportuna de la terapia, la vigilancia de su efecto supresor viral sostenido y la prevención y acción oportuna ante la aparición de complicaciones relacionadas a los fármacos⁴.

Para ser exitoso, el régimen antirretroviral debe contener 3 drogas activas, con al menos 2 mecanismos de acción diferentes (AI). Cuando la supresión viral máxima no se alcanza o se pierde, el tratamiento debe ser modificado lo antes posible (véase capítulo 2.3). La decisión de iniciar ARV en adolescentes y adultos se basa fundamentalmente en criterios clínicos e inmunológicos; es importante enfatizar que la terapia antirretroviral no debería ser aplazada en espera de resultados cuando se encuentran evidencias clínicas de enfermedad avanzada, es decir cuando las cifras de células CD4+ son menores de 200/mm³ o existen padecimientos asociados a inmunosupresión profunda (AI)².

Para considerar el inicio de la terapia ARV son importantes la estadi-ficación de los individuos (CDC 1993), la identificación de comor-bilidades y evaluación de factores psicosociales; recomendándose asimismo reflexionar sobre las condiciones individuales en cada per-sona y las condiciones de acceso y costo para países en desarrollo³.

El médico y el resto del personal de salud deben informar escrupu-losa y claramente a los pacientes acerca de la infección del VIH, así como las metas y potenciales efectos adversos de los antirretrovira-les. Esto facilita el diagnóstico oportuno de complicaciones relacio-nadas a los medicamentos, optimiza la tolerancia y adherencia al tratamiento a largo plazo².

Es muy importante explicar al paciente que el tratamiento deberá mantenerse por tiempo indefinido, en vista de la imposibilidad al momento actual de erradicar el virus del organismo humano¹.

2.1.1. Recomendaciones para decidir el momento óptimo de inicio de tratamiento:

Idealmente, la terapia antirretroviral debe iniciarse antes de que el riesgo de IO o progresión de la enfermedad sean inminentes. Se re-comienda su inicio a la brevedad posible en todos los casos con enfermedad crónica sintomática, es decir con manifestaciones aso-ciadas a SIDA (AI)¹. Asimismo, se recomienda en individuos que sean asintomáticos con cifras menores de 350 células CD4+(AI)^{1,5}.

Recientemente se encuentra en discusión el momento ideal para co-menzar el tratamiento en pacientes asintomáticos. El reporte de una menor morbi- mortalidad secundaria a infecciones oportunistas, en-fermedad cardiovascular, enfermedad hepática, renal y neoplasias en individuos que inician la terapia antirretroviral combinada con con-teos de CD4+ menores de 350 cel/mm³, en comparación con aque-llos sin tratamiento sustenta la recomendación de comenzar el trata-miento tan pronto como sea posible en esta población (AI)^{4,5,6,7,8}.

El inicio en etapas tempranas (conteo de CD4 mayor a 350 células/mm³) también ofrece potenciales beneficios clínicos derivados del control de la activación inflamatoria sistémica causada por el virus en replicación permanente⁷, en especial en caso de morbilidades asociadas entre las que se incluyen:

- Complicaciones asociadas al VIH, en especial tuberculosis, linfo-

ma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, neuropatía periférica, nefropatía, trombocitopenia, neoplasias relacionadas al virus de papiloma humano y deterioro cognitivo²;

- Trastornos no necesaria o directamente asociados al VIH; como enfermedad cardiovascular, renal, hepática, otras patologías infecciosas y neoplásicas^{1,2};

Los propósitos inmediatos de la terapia antirretroviral combinada temprana son:

- Conservar la función inmunológica antes de que ésta se deteriore irreversiblemente ^{1,2}.
- Reducir la transmisión del VIH⁹.

Por otra parte, la exposición temprana a antirretrovirales también podría incrementar el riesgo de evolución de cepas resistentes en los casos donde no se consiga una supresión viral completa, asociarse a efectos adversos a largo plazo secundarios a los medicamentos, fatiga en la toma de medicamentos, abandono del tratamiento y transmisión de cepas resistentes. Debido a lo anterior, la prescripción de tratamiento antirretroviral en individuos con CD4+ entre 350 y 500 cel/mm³ aún es opcional (BIII)^{1,2}. En estas condiciones se recomienda la vigilancia de los individuos con conteos celulares de CD4 seriados. Este seguimiento debe ser más estrecho en las siguientes situaciones^{1,2}:

- Cuando se presenta un descenso anual de los CD4 mayor a 50-100 cel/mm³/año,
- En individuos mayores de 55 años de edad, o
- En individuos co-infectados con hepatitis C.

Actualmente se recomienda el inicio del tratamiento ARV independientemente del conteo celular de CD4+ en las siguientes situaciones^{1,2}:

- Mujeres embarazadas, con el fin de reducir la transmisión materno-infantil (AI ^{1,2}, según las indicaciones del capítulo 4),
- individuos coinfectados con hepatitis B crónica activa (AI)^{1,2}, que requieren tratamiento para la hepatitis B, con la finalidad de controlar ambas patologías, sin inducir la generación de resistencias (refiérase al capítulo 5.2).
- Sujetos con nefropatía asociada a VIH (AI)^{1,2}.
- Personas con síndrome retroviral agudo (primoinfección).

Las recomendaciones para el inicio de tratamiento antirretroviral de acuerdo a sus manifestaciones clínicas y características inmunológicas se resumen en la **Tabla 3**.

2.1.2. Consideraciones importantes en el inicio de tratamiento antirretroviral:

1. La presencia de manifestaciones clínicas y comorbilidades, tales como: neuropatía asociada a VIH, hepatitis B activa, criptosporidiosis, microsporidiosis, púrpura trombocitopénica asociada a VIH, leucoencefalopatía multifocal progresiva, y demencia asociada a VIH demandan el inicio del tratamiento antirretroviral tan pronto como sea posible (AIII)^{1,2}.
2. No es recomendable diferir por más de 4 semanas la terapia antirretroviral, aún en individuos con enfermedades oportunistas graves (ej. tuberculosis diseminada, criptococosis meníngea, MAC). En el abordaje inicial de estos casos se debe priorizar el control de las IO, e iniciar la terapia ARV tan pronto como el paciente se haya estabilizado clínicamente y tolere la vía oral. Aún cuando existe un elevado riesgo de interacciones farmacológicas, intolerancia y síndrome inflamatorio por reconstitución inmune, hay estudios recientes que apuntan a una mayor probabilidad de complicaciones y muerte cuando se aplaza el tratamiento ARV (AI)^{1,2}.
3. Es necesario evaluar condiciones que incrementen los riesgos de efectos adversos de los fármacos a corto y largo plazo (AII)^{1,2}.
4. Es primordial la valoración de depresión, adicciones, factores laborales, socioeconómicos y culturales de los sujetos, así como la existencia de redes de apoyo; que pudieran influir en su adherencia (AIII)¹⁰.
5. Debe existir el deseo de la persona con VIH de iniciar y mantener por tiempo indefinido el tratamiento (AII)¹⁰.
6. La terapia debe prescribirse una vez que se ha capacitado sobre la importancia de la adherencia, con el consentimiento de la persona en cuestión, asegurando así su compromiso para la ingesta adecuada de los fármacos (refiérase capítulo 2.8) (AII)¹⁰.

En pacientes asintomáticos, cuando no existe evidencia de enfermedad avanzada, es preferible no iniciar los antirretrovirales si el acceso a los mismos o la supervisión médica no están garantizados, elementos necesarios para un tratamiento continuo y exitoso.

En estos casos se recomienda referir al individuo a otro centro de atención. La inclusión de los casos que no requieren tratamiento antirretroviral a programas de información y capacitación sobre la infección de VIH, el tratamiento y la adherencia favorece su integración al programa de seguimiento en el centro de atención (véase capítulo 2.8).

2.2. ESQUEMAS PARA PERSONAS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIH SIN TRATAMIENTO PREVIO

2.2.1. Factores a considerar cuando se selecciona un tratamiento de inicio

El esquema de tratamiento ARV inicial se debe de individualizar de acuerdo a una serie de factores^{1,2} entre los cuales se incluyen (AI)^{1,2}:

- Comorbilidades: enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática (incluyendo co-infección con virus de hepatitis B y C, ver anexo 5), alteraciones psiquiátricas, enfermedad renal, tuberculosis, etc.
- Eventos adversos potenciales
- Embarazo o la posibilidad del mismo
- Género y cuantificación de células CD4+ (para Nevirapina)
- Cuantificación de la carga viral plasmática
- Antecedentes y posibilidad de reacciones cutáneas. En vista de la baja o nula frecuencia de reacción de hipersusceptibilidad a abacavir, no se recomienda hacer prueba de HLA-B*5701^{11,12}.
- Potencial de apego al tratamiento
- Conveniencia y facilidad del esquema así como su relación con alimentos e ingesta hídrica.
- Actividades y características personales y laborales.

2.2.2 Esquemas recomendados para inicio de tratamiento ARV.

Los esquemas para iniciar tratamiento deben estar conformados por una combinación de 3 o 4 fármacos. Esta combinación contiene una base (eje ó columna vertebral) de dos análogos de nucleós(t)idos y un tercer componente que puede ser un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido o bien, un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir(AI)^{1,2}. Los esquemas con dos nucleósidos y un inhibidor de integrasa o un bloqueador de receptor CCR5 no se recomiendan para el inicio de tratamiento (CIII)^{1,2}, en nuestro país debido al descono-

cimiento de resultados a largo plazo y al alto costo de los mismos en ausencia de estudios de costo-beneficio.

En la **Tabla 8** se presentan las combinaciones farmacológicas preferidas y alternativas recomendadas para el primer esquema de la terapia (en pacientes que nunca antes han recibido algún antirretroviral)¹³.. En la **Tabla 9** se muestran de manera comparativa, las características de estas dos estrategias de tratamiento de acuerdo al tercer componente seleccionado.

Es importante mencionar que deberán privilegiarse las opciones recomendadas y alternativas tal y como se especifican en el diagrama 2.2.2.2.5, dejando las opciones alternativas solo para casos especiales en los que los efectos colaterales, hipersensibilidad, interacciones medicamentosas o hábitos del individuo a recibir tratamiento, contraindican las opciones mencionadas.

2.2.2.1. Opciones de combinaciones de nucleós(t)idos.

Las combinaciones de dos nucleós(t)idos recomendadas actualmente para inicio de tratamiento tienen un componente fijo que es lamivudina o emtricitabina y otro nucleós(t)ido(AI)^{1,2,8}. Dada la disponibilidad de combinaciones fijas (coformulaciones) en la que los dos medicamentos se encuentran en la misma tableta, se recomienda el uso preferencial de estas para mejorar el apego (AI)^{1,2,8}. La combinación preferida en el grupo de inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa es la combinación fija de tenofovir con emtricitabina, seguido de la coformulación de abacavir con lamivudina^{1,2,8}. Como alternativa aceptable a las dos combinaciones referidas se recomienda zidovudina/lamivudina en coformulación, sin embargo la frecuencia de efectos adversos asociados a esta combinación y la dificultad para secuenciar, hace que solo deba ser considerada en caso de contraindicación a las opciones de primera elección. Otro argumento para no recomendar el uso de análogos timidínicos (ej. estavudina, zidovudina) como primera opción, es la posibilidad de selección y acumulación de mutaciones de resistencia (TAMs) que limitan significativamente la secuenciación de los medicamentos (AI)^{1,2,8}.

Las principales características de las combinaciones de ITRAN se resumen en la **Tabla 10**. Enseguida se describen algunas características de las coformulaciones recomendadas:

2.2.2.1.1. Tenofovir más emtricitabina.

Ambos compuestos tienen una vida media larga que permite su administración en una píldora única cada 24 horas en forma segura. Al parecer la toxicidad mitocondrial de ambos es mínima y su actividad antiviral se ha comparado favorablemente con las otras combinaciones en ensayos clínicos¹ : siendo superior a zidovudina mas lamivudina (estudio Gilead-934^{14,15}, a 144 semanas) y comparable a abacavir mas lamivudina (estudio Heat^{16, 17}, a las 96 semanas) y superior a esta combinación en pacientes con carga viral > 100,000 cop/ml (estudio ACTG 5202^{18,19}), aun cuando por debajo de estos valores de carga viral la eficacia fue comparable. Esta combinación se ha asociado a menor pérdida de grasa en extremidades que zidovudina-lamivudina, así como a menor desarrollo de la mutación M1814V, posiblemente por la mayor barrera genética de tenofovir comparado con zidovudina^{14,15}.

El tenofovir se ha asociado a daño tubulointersticial y síndrome de Fanconi. El daño renal asociado se manifiesta por elevación de la creatinina, glucosuria e hipofosfatemia, siendo factores de riesgo enfermedad avanzada, nefropatía previa, edad avanzada, otros factores de daño renal y uso de nefrotóxicos. Se recomienda no usarlo en individuos con depuración de creatinina menor de 65 mL/min, ya que aunque existen ajustes de dosis (ver **Tabla 4**) la seguridad y eficacia de dichas dosis no han sido estudiadas (BIII)¹⁸. Se recomienda el monitoreo periódico cada 6 meses con examen general de orina, azoados y electrolitos séricos¹⁸.

El uso de tenofovir/emtricitabina con nevirapina en pacientes sin tratamiento previo se ha asociado a mayores fallas virológicas que las esperadas por lo que se sugiere evitar esta combinación o estar pendiente con monitoreo virológico frecuente. (CIII)^{20,21,22} . El uso de esta combinación con IPs se ha descrito que pueda incrementar las concentraciones de tenofovir y aumentar la posibilidad de daño renal, en especial con uso concomitante con atazanavir, pero esto no se ha comprobado por lo que se recomienda usarlo con precaución (CIII)¹⁹.

La combinación de tenofovir/emtricitabina es de elección para inicio de tratamiento ARV, en caso de coinfección con virus de Hepatitis B . (AI)^{1,2}.

2.2.2.1.2. Abacavir más lamivudina.

Esta combinación se puede administrar en una píldora única cada 24 horas y su toxicidad mitocondrial parece ser reducida. Se ha demos-

trado que su eficacia virológica es superior a zidovudina-lamivudina y como ya se mencionó es semejante a tenofovir/emtricitabina en pacientes con menos de 100,000 copias de carga viral aunque por arriba de ese nivel la evidencia es aún controvertida ya que existen dos estudios completamente opuestos en sus resultados, el ACTG 5202 y el HEAT ¹⁷.

El abacavir se puede asociar a una reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal. En cualquier paciente que se encuentre en tratamiento antirretroviral que incluya abacavir y presente datos de una reacción sistémica de este tipo, se recomienda la suspensión de todos los fármacos hasta la resolución del cuadro. Esta reacción es más frecuente en individuos que expresan el HLA B5701, un haplotipo de prevalencia baja en nuestro medio (<1%). No se recomienda la realización de esta prueba antes de inicio de tratamiento con abacavir, ya que los reportes de farmacovigilancia muestran que en la población latinoamericana la reacción de hipersensibilidad es menor del 0.5%^{12,23,24}. En caso de presentarse una reacción sospechosa de hipersensibilidad, para determinar si el abacavir es el agente causal, se recomienda la determinación del haplotipo HLA B5701 ó la prueba de confirmación inmunológica con parche cutáneo. Si estas pruebas son positivas o no son accesibles, el paciente no deberá volver a recibir abacavir (BIII)²⁴. El clínico debe tener siempre presente que son múltiples los fármacos antirretrovirales y no antirretrovirales que pueden provocar reacciones semejantes.

Tras el análisis de grandes cohortes, recientemente se ha descrito que el uso reciente de abacavir y, menos probable, de didanosina, pudiera conferir una mayor probabilidad de enfermedad cardiovascular (estudio DAD y el SMART)^{25,26}, en personas con un riesgo alto de enfermedad coronaria (es decir, con varios de los factores de riesgo tradicionalmente conocidos). Otros estudios incluyendo un metanálisis de 52 estudios y 9,500 pacientes no ha podido corroborar dicho riesgo. De cualquier manera no se recomienda usarlo en caso de existir otros factores de riesgo cardiovascular y otras alternativas de análogos de nucleós(t)idos. (AII)²⁷.

2.2.2.1.3. Zidovudina más lamivudina.

Es la combinación fija con la que se tiene más experiencia en seguridad, eficacia y efectos colaterales. Su eficacia es similar a la combinación de abacavir-lamivudina en algunos estudios pero con mayores efectos tóxicos. Su administración en una tableta cada 12 horas la hace menos simple que las dos coformulaciones mencionadas anteriormente y por lo tanto con mayores problemas para el adecuado apego. Por otro lado, zidovudi-

na se asocia con frecuencia a efectos adversos a corto y largo plazo; tales como anemia y lipodistrofia, atribuida esta última a una mayor toxicidad mitocondrial²⁸, así como al desarrollo de resistencia cruzada por la selección de TAMs (mutaciones asociadas a análogos timidínicos). Por esta razón la combinación de zidovudina con lamivudina se considera una opción alterna cuando las preferidas están contraindicadas (BI)²⁸.

2.2.2.1.4. Otras opciones

En caso de existir contraindicación o efectos colaterales a los 3 esquemas de combinación fija recomendados se puede usar didanosina mas lamivudina/Emtricitabina. Esta combinación no se encuentra coformulada y requiere la administración de dos tabletas (en caso de usarse con emtricitabina) y de 3 (en caso de usarse con lamivudina) cada 24 horas. Los estudios FTC-301A y GESIDA 3903^{29,30} han demostrado supresión viral duradera con una eficacia similar a la combinación zidovudina/lamivudina, sin embargo, el estudio ACTG5175³¹ demostró que la eficacia de didanosina/emtricitabina cuando se usa con atazanavir es inferior comparado con efavirenz por lo que se recomienda utilizar otros IP cuando se use esta combinación de análogos de nucleósidos. En ensayos *in vitro*, se ha documentado una importante toxicidad mitocondrial asociada a la didanosina, a lo que se atribuyen algunos de sus potenciales efectos adversos, tales como neuropatía periférica, hepatotoxicidad y el riesgo aumentado de pancreatitis³². En vista de que su eficacia es diferente cuando se usa con algunos ARV y sus efectos tóxicos significativos, esta combinación se recomienda como alternativa y sólo debe utilizarse cuando las combinaciones preferidas tienen alguna contraindicación. (CI)³².

2.2.2.1.5. Combinaciones de nucleósidos no recomendadas.

En esta categoría entran la combinación de d4T y AZT por ser antagonicos³³; ddl y d4T por su gran toxicidad mitocondrial³⁴; 3TC y FTC por ser antagonicos¹; ddC por la evidencia de baja eficacia y elevada toxicidad y d4T por sus efectos tóxicos significativos. Por otro lado, tenofovir y abacavir poseen vías de resistencia comunes y su administración simultánea podría asociarse a periodos más cortos de control viral³⁵. Ninguna combinación de tres nucleós(t)idos se recomienda actualmente en el tratamiento de personas con VIH sin experiencia previa al tratamiento antirretroviral³⁶.

2.2.2.2. Opciones para el tercer componente.

En cuanto al tercer componente, se considera como la opción preferida

efavirenz tanto por su facilidad de toma lo que mejora la adherencia terapéutica en especial en tableta única, como por su eficacia. En caso de existir contraindicación para el uso de este (ver diagrama de decisiones, 2.2.2.2.5) se recomienda usar un inhibidor de proteasa, siendo por su facilidad de administración y el uso de solo 100 mg de ritonavir para reforzarlo, atazanavir reforzado con ritonavir la primera elección, considerándose aceptables en caso de intolerancia a este medicamento, fosamprenavir, lopinavir y saquinavir siempre reforzados con ritonavir. De acuerdo con las características de los pacientes que tenemos en nuestro país es esperable que de todos los pacientes que inician un esquema aproximadamente $\frac{3}{4}$ partes lo hagan con efavirenz.

El tercer componente del esquema HAART puede incluir un no nucleósido o un inhibidor de proteasa³⁶; las principales características del tercer componente para el régimen inicial se incluyen en la **Tabla 11**. Los estudios que comparan en forma directa esquemas que contengan uno u otro son pocos. El ACTG 5142³⁴ comparó efavirenz contra lopinavir/ritonavir en individuos sin tratamiento previo y mostró mejor eficacia en el control viral en los individuos tratados con efavirenz, pero también mayor probabilidad de desarrollar mutaciones de resistencia al momento de la falla^{37,38}. Efavirenz es el antirretroviral de primera elección, como tercer componente del esquema de inicio ya que ofrece ventajas sobre los inhibidores de proteasa en términos de mayor tiempo en máxima supresión viral y relativa menor toxicidad con un costo más bajo. Sin embargo, en ciertas circunstancias, como la documentación (o la sospecha) de resistencia viral primaria a los análogos nucleós(t)idos o a los no nucleósidos, inconveniencia de los potenciales efectos adversos del efavirenz en sistema nervioso central o un alto riesgo de pobre adherencia a la toma de los medicamentos, es preferible prescribir un inhibidor de proteasa reforzado, por su mayor barrera genética. Además, el uso de efavirenz está contraindicado en el embarazo y en la mujer en edad fértil, con actividad sexual y sin contracepción efectiva.

2.2.2.2.1 Inhibidores de Transcriptasa Reversa No Nucleósidos.

De los fármacos no nucleósidos, el efavirenz es la opción preferida, por tener mayor eficacia, simplicidad de uso y tolerancia³⁷, siendo nevirapina la opción alternativa. El estudio 2NN comparó EFV y NVP con una combinación fija de nucleósidos, encontrando que la toxicidad de nevirapina era mayor y que este medicamento no pudo llenar el criterio de no-inferioridad³⁹. Para reducir la probabilidad de efectos adversos con nevirapina, se recomienda que ésta sea inicia-

da en dosis escalonadas (200mg cada 24 hr durante dos semanas y posteriormente continuar 200 mg cada 12 hr) y que se evite su prescripción a hombres con CD4+ mayores de 400 o en mujeres con CD4+ mayores de 250 cel/mm³. Una de las limitantes más importantes para el uso de nevirapina, es el desarrollo de resistencia cruzada con etravirina, en especial cuando la monitorización con CV es deficiente. Dada la toxicidad y la resistencia cruzada, nevirapina NO es una opción recomendada a menos de que exista contraindicación para el uso de EFV y de un IP. En caso de decidir usar nevirapina se recomienda (al igual que con todos los demás antirretrovirales) detectar la falla tempranamente y cambiar el tratamiento.

Efavirenz es una opción mas potente que nevirapina y con menos resistencia cruzada. En varios estudios incluyendo los datos del CORE-SAR, NVP resulta en resistencia a etravirina en mas del 50% de los casos mientras que EFV solo en 15%. Este efecto es muy importante porque quita una opción de tratamiento a los pacientes que fallan a nevirapina. Mas aún, en caso de falla al ITRNN, generalmente usada en primer esquema no tenemos genotipo, perdiéndose con el tiempo una o varias mutaciones por lo que dada la gran frecuencia de resistencia a ETV, esta se debe suponer en caso de uso previo y falla a NVP, razón por la cual no se recomienda mas que en casos especiales.

2.2.2.2 Inhibidores de proteasa.

Los inhibidores de proteasa deben usarse siempre potenciados con ritonavir. Se considera como opción preferida a atazanavir reforzado con ritonavir⁴¹, en vista de su facilidad de administración una vez al día, el bajo número de tabletas y la necesidad de solo 100 mg de ritonavir, así como sus limitados efectos tóxicos a nivel de lípidos. Aun cuando su eficacia virológica sea similar a otros medicamentos de este grupo, Lopinavir^{42,43}, saquinavir⁴⁴ y fosamprenavir^{45,46} reforzados con ritonavir son las opciones alternativas. Hasta el momento lopinavir/ritonavir es la única coformulación de IP en el mercado. Estudios comparativos entre los IP han mostrado eficacia semejante en el control viral, pero un mayor efecto adverso sobre lípidos, especialmente hipertrigliceridemia, cuando se utilizan lopinavir o fosamprenavir reforzados con ritonavir^{46,47}.

Existe experiencia con el uso de lopinavir/ritonavir y fosamprenavir con ritonavir una vez al día, pero los resultados aún son insuficientes para respaldar su seguridad y recomendar esta posología como primera elección ^{48,49,50}

2.2.2.3. Otras opciones de tercer componente

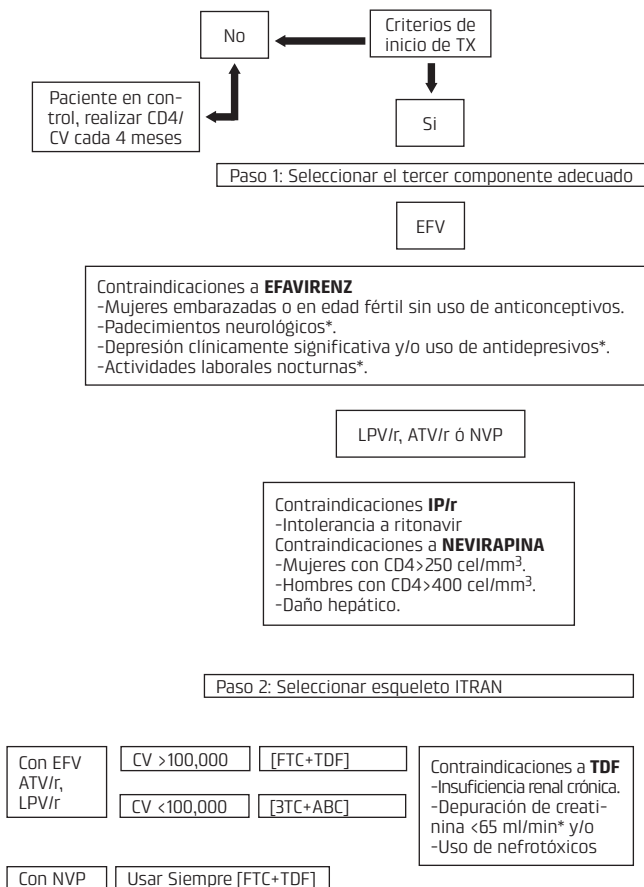
Existen otras opciones de ARV que pueden ser usadas como terceros componentes de un esquema de tratamiento de inicio, incluyendo a raltegravir, darunavir y maraviroc. Los estudios clínicos que sustentan esta posibilidad son ARTEMIS para darunavir⁵¹, STARTMRK para raltegravir⁵² y MERIT⁵³ para maraviroc. En forma general el panel consideró que el seguimiento limitado (96 semanas), la ausencia de esquemas de secuenciación y su elevado costo hacen que estos medicamentos no sean recomendados de primera línea. Darunavir ha demostrado incluso mayor eficacia que lopinavir/ritonavir y menores elevaciones de lípidos, sin embargo poco se sabe del uso de este medicamento en escenarios de pacientes muy avanzados con apegos intermitentes, y aunque su barrera genética es elevada no se sabe qué pueda usarse al fallar en situaciones en las que la falla no sea identificada tempranamente. Raltegravir por otra parte tiene como limitante su baja barrera genética y al momento la ausencia de medicamentos de este grupo que pudieran ser usados en la secuenciación de esquemas, sin embargo ha demostrado tener un perfil tóxico muy adecuado. Maraviroc depende en su uso de la determinación de tropismo viral lo que en muchos casos se convierte en una limitante significativa, en especial por el tiempo para la realización del mismo, sin embargo sus efectos tóxicos también son limitados. Debido a sus efectos tóxicos limitados estos medicamentos pudieran ser usados en casos muy especiales para inicio de tratamiento pero bajo supervisión y autorización del CORESAR (Comité Nacional de Resistencia a Antirretrovirales, de la SSA) o el GERA (Grupo de Expertos en Resistencia ARV, IMSS).

La ausencia de estudios de costo-beneficio para el uso de estos medicamentos en vista del elevado costo, en relación a las opciones recomendadas hace que no sean recomendados de primera línea y que para su uso en pacientes con falla previa se tenga que someter el caso a la evaluación de los comités de resistencia ya mencionados.

2.2.2.4 Combinaciones fijas de 3 medicamentos.

De contarse con la combinación fija de 3 medicamentos como es el caso de tenofovir, emtricitabina y efavirenz, así como de otras futuras, su uso debe de preferirse para ofrecer la mejor opción de apego al paciente¹⁵.

2.2.2.2.5 Diagrama de decisiones para el inicio de tratamiento ARV



*Para detalles mas específicos ver texto

Para el inicio de tratamiento con el esquema antirretroviral ideal, es necesario tomar en consideración varios aspectos como daño renal y hepático concomitante, efectos tóxicos relevantes así como interacciones medicamentosas. Enseguida, se incluyen las recomendaciones del ajuste de dosis en caso de daño renal o hepático en la (Tabla 4), los mas relevantes efectos tóxicos (Tabla 5), contraindicaciones para el uso (Tabla 6) e interacciones farmacológicas relevantes (Tablas 7A-7F).

2.3 CRITERIOS DE CAMBIO DE TRATAMIENTO POR FALLA VIROLÓGICA

2.3.1. Criterios de cambio de tratamiento

Existen distintas indicaciones de cambio de tratamiento, las cuales son:

- Falla virológica
- Sustitución para simplificación del régimen o prevención de toxicidad
- Efectos adversos
- Intensificación

2.3.2. Cambio de tratamiento por falla virológica

La falla virológica se define como la falta o pérdida de supresión viral máxima del VIH en respuesta al tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA).

Específicamente, se considera el diagnóstico de falla virológica en los siguientes casos:

1. Cuando, bajo tratamiento con TARAA continuo durante al menos seis meses del inicio del esquema, no se logra carga viral (CV) menor a 400 copias/ml, o menor a 50 copias/ml a los 12 meses de tratamiento (AI)⁵⁴.
2. Cuando después de haber alcanzado supresión viral completa bajo tratamiento con TARAA, se presentan nuevamente cifras detectables y persistentes de la CV (rebote). Es decir, CV mayor de 50 copias/ml confirmada en una segunda determinación, idealmente realizada en un lapso menor a 8 semanas y cuando no existan condiciones que expliquen la elevación transitoria (blip), como es el caso de infecciones agudas, inmunizaciones, problemas de adherencia, etc. (AI)⁵⁴.

El lapso entre la elevación de la CV y el descenso de la cifra de CD4 es muy variable y puede ser incluso de meses⁵⁴, lo cual permite la

acumulación de mutaciones asociadas a resistencia viral si se continúa con el esquema en falla⁵⁵. Debido a lo anterior, la decisión de cambio de tratamiento debe realizarse primordialmente en base al criterio virológico a fin de optimizar la respuesta a los esquemas subsecuentes al evitar la mayor acumulación de mutaciones.

2.3.3. Objetivos del Tratamiento ARV en pacientes con falla virológica:

En todo momento, el objetivo principal del tratamiento ARV deberá ser lograr una carga viral por debajo de 50 copias/ml.

En pacientes con un primer o segundo esquema, existen mayores posibilidades de lograr dicho objetivo, ya que usualmente hay varias opciones de fármacos activos, en tanto que en los pacientes con mayor experiencia a tratamiento, el lograr la supresión virológica completa dependerá de la accesibilidad a fármacos con diferente perfil de resistencia (actividad extendida) o con diferente mecanismo de acción. Cuando no existen opciones activas en el nuevo esquema de tratamiento ARV, podría ser menos realista lograr supresión virológica máxima, por lo que el objetivo principal del tratamiento en este caso será evitar el deterioro inmunológico y la progresión clínica.

2.3.4. Evaluación del paciente con falla virológica:

Aunque la causa más importante de falla virológica es la presencia de mutaciones asociadas a resistencia (generalmente ocasionadas por mala adherencia a la toma de los medicamentos o por la incapacidad de estos para inhibir la replicación viral), existen otros factores que pueden contribuir a la elevación de la CV, como son la falta de apego al tratamiento⁵⁷, el no tomar los fármacos a las dosis o en los horarios prescritos o en determinadas condiciones específicas (p. ej, con o sin alimentos), la presencia de interacciones farmacológicas y las alteraciones en la absorción intestinal. Es importante insistir en que a su vez, cualquiera de los factores antes mencionados puede contribuir a generar resistencia viral. Otras situaciones como son la vacunación y en algunos casos las infecciones intercurrentes pueden contribuir a elevar transitoriamente la CV^{56,57}.

Un fenómeno que no debe confundirse con falla virológica es la presencia de blips o elevaciones transitorias de CV de 51 a 1000 copias/ml⁵⁷. La fisiopatología de este fenómeno no se ha descrito por com-

pleto, pero se conoce que ocurre de forma relativamente común en pacientes con terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) y solo se ha asociado a falla virológica en menos de 10% de los casos.

Recientemente se ha reconocido que el uso de técnicas de Carga viral mediante PCR de tiempo real (TaqMan-Roche o M2000-Abbott) puede ofrecer valores de 40 a 200 copias/ml. que serían indetectables con técnicas previamente usadas y que no se asocian a mal pronóstico¹. Por esta razón el objetivo virológico en caso de usarse estas técnicas será mantener al paciente con menos de 200 copias/ml.

Debe realizarse una evaluación individual de cada paciente a fin de determinar si existe alguno de los factores relacionados con falla virológica previamente mencionados y corregirse antes de realizar el cambio de tratamiento, lo cual es particularmente importante en el caso de falta de apego terapéutico ya que podría ser recurrente en los siguientes esquemas. Es trascendente confirmar que la falla virológica sea real y no debida a errores de laboratorio o a suspensión transitoria de los fármacos ARV.

2.3.5. Estrategias para seleccionar un esquema para pacientes con falla virológica.

Una vez que se ha confirmado la existencia de falla virológica, el cambio idealmente deberá realizarse en base a pruebas de resistencia⁵⁸, ya que un factor determinante en el éxito del tratamiento es el número de fármacos activos presentes en el nuevo esquema y aunque se conocen los patrones habituales de mutaciones que emergen con determinados fármacos, es imposible determinar con certeza el perfil específico de resistencia que desarrollará el virus de cada paciente. Sin embargo, si no se cuenta con pruebas de resistencia el conocer el historial de tratamiento ARV del paciente puede ayudar en el diseño exitoso, de manera empírica, del nuevo esquema.

Si no se cuenta con pruebas de resistencia, debe asumirse que existe resistencia a todos los fármacos utilizados y a otros que no se hayan utilizado, por resistencia cruzada. En consecuencia deben modificarse todos los elementos del esquema. En pacientes con 3 o más esquemas de tratamiento ARV la selección de tratamiento se complica ya que puede existir un número limitado de fármacos activos.

2.3.6. Recomendaciones cuando se sospecha y demuestra falla virológica:

1. Confirmar la presencia de falla virológica mediante la determinación de una nueva CV, con un intervalo máximo de 8 semanas (AI).
2. Detectar y en su caso corregir problemas de adherencia, absorción, o interacciones farmacológicas independientemente de si existen o no mutaciones de resistencia (AII).
3. Toda vez que se confirma la falla, realizar el cambio lo antes posible para evitar acumulación de resistencias (AI).
4. Realizar pruebas de resistencia previas al cambio de esquema (AII).
5. Si no se dispone de pruebas de resistencia, modificar todos los elementos del esquema acorde a la historia del paciente (AII). En este contexto debe mencionarse que la eficacia del nuevo esquema será mayor si la persona no ha sido expuesta a una clase específica de ARV, así como a fármacos ante los que es poco factible que exista resistencia cruzada.
6. Evitar agregar un solo fármaco activo a un esquema en falla virológica “monoterapia secuencial” (AII).

En caso de pacientes multitratados seleccionar esquemas con por lo menos dos fármacos activos.

2.4 ESQUEMA DE TRATAMIENTO ARV DESPUÉS DE FALLA TERAPÉUTICA AL PRIMER ESQUEMA

El mejor esquema de tratamiento para cualquier persona con VIH/SIDA es sin duda el primero, ya que a menos que haya resistencia transmitida a algún fármaco, es relativamente sencillo que el esquema contenga tres fármacos activos, generalmente es menos tóxico, más sencillo de tomarse, mejor tolerado y ofrece la mayor posibilidad de tener respuesta duradera. Por otro lado, la eficacia de los esquemas de rescate es más reducida entre mayor sea la exposición a las diferentes clases de ARV, debido al acumulo de mutaciones de resistencia entre los diversos grupos de medicamentos.

La generación de resistencia cruzada, es decir la resistencia generada a un medicamento al usar otro generalmente del mismo grupo, es un

fenómeno que depende de varios factores; el más importante es el tiempo en que ha ocurrido falla virológica, ya que esto permite acumulación de mutaciones que generan resistencia entre los miembros del mismo grupo de ARV. Por lo general, a mayor número de mutaciones acumuladas para un mismo grupo de antirretrovirales, mayor será la resistencia cruzada generada entre grupo. Es muy importante considerar este hecho cuando se analizan los estudios de secuenciación publicados, ya que sus diferentes resultados reflejan en muchas ocasiones diversos escenarios de tiempo en falla.

Se recomienda la realización de un estudio genotípico de resistencia siempre que exista falla terapéutica, pero dada la limitación de recursos para su realización, en los siguientes párrafos y las tablas relacionadas se da una recomendación basada en la experiencia mexicana e internacional para cada falla y la mejor opción de secuenciación.

En ausencia de genotipo ante una primera falla, la selección del esquema depende del esquema que está fallando en primera línea. En general se recomienda que el segundo esquema tenga una nueva combinación de nucleósidos (tabla 12) en unión con un IP reforzado con ritonavir (Tabla 13).

2.4.1 Secuenciación de nucleós(t)idos

Existe un importante grado de resistencia cruzada entre fármacos de esta clase, en especial entre compuestos semejantes (vgr. lamivudina/emtricitabina) y cuando se han generado TAM (mutaciones a análogos de timidina). Se recomienda que el esquema nuevo contenga dos ITRAN no utilizados previamente. En personas que fallan a ZDV y 3TC se sugiere como una opción cambiar a TDF con ZDV. Es menos recomendable el uso de d4T y ddl, dado que esta combinación se asocia a mayor toxicidad.

En el caso de tenofovir cuya actividad puede estar disminuida cuando existe la mutación K65R después del uso de ddl o ABC o la acumulación de mutaciones de resistencia múltiple a nucleósidos (tres o más TAM específicas), su utilidad en rescate tras falla múltiple debe ser evaluada cuidadosamente con la ayuda de ensayos de resistencia. Es, sin embargo, importante considerar que si no se han usado análogos timidínicos, la frecuencia de K65R es tan baja que tenofovir se convierte en una de las opciones más confiables en la secuenciación en vista de su actividad residual significativa, en casos de que no se pueda realizar un genotipo⁶⁰. Es importante aclarar que tenofovir no se

recomienda combinado con DDI ya que dicha combinación ejerce un efecto citotóxico que no permite una adecuada recuperación de células CD4+ por lo que solo deberá usarse si no existen otras opciones y con vigilancia estrecha de los conteos celulares, disminuyendo la dosis de didanosina⁶¹ (**ver tabla 3**). De combinarse TDF con ABC se deberá tener un monitoreo estrecho de la respuesta virológica ya que se ha sospechado de interacción farmacocinética negativa.

En la Tabla 12 se muestran las sugerencias de secuenciación de nucleós(t)idos de acuerdo al esquema de inicio. Estas utilizan básicamente 3 medicamentos que son AZT, ABC y TDF.

En la tabla 13 se muestran las recomendaciones para la secuenciación del tercer componente, después de falla al primer esquema. Considerando la evidencia actual y sus interacciones medicamentosas así como la barrera genética, el tercer componente mas recomendado es LPV/r, sin embargo existen situaciones clínicas que pudieran limitar su uso.

2.4.2 Secuenciación de esquemas con ITRNN

Los ITRNN poseen una baja barrera para el desarrollo de resistencia, por lo que usualmente cuando un esquema triple con un miembro de esta clase falla, se produce resistencia a varios componentes del régimen usado. Se considera que una vez que haya resistencia a un ITRNN existe resistencia a todos los miembros de la misma clase con excepción de etravirina. Para etravirina, aunque no se recomienda usar en falla a primer esquema con ITRNN, la resistencia cruzada se genera con mucha mayor frecuencia después del uso de nevirapina que de efavirenz, en especial cuando la falla es tardía⁶¹.

Existen reportes aislados de la posible secuenciación de los ITRNN cuando se usó inicialmente nevirapina; sin embargo, esta recomendación incluye únicamente casos con falla muy temprana (que no se detectan en forma frecuente en México), por lo que no se considera una práctica recomendada.

El esquema de rescate de un primer régimen de dos análogos nucleós(t)idos mas un ITRNN (efavirenz o nevirapina) debe consistir en 2 nuevos nucleós(t)idos mas un IP reforzado con ritonavir siendo el preferido LPV/r y como alternativo fAMP/r. Es importante considerar que ATZ/r dada su menor barrera genética en relación a LPV

y fAMP solo debe ser recomendado cuando haya evidencia de una falla temprana y de preferencia con genotipo que corrobore la ausencia de resistencia cruzada entre nucleósidos que pueda comprometer la secuenciación de los mismos. De no darse estas condiciones se recomienda usar un IP/r de mayor barrera genética.

2.4.3 Secuenciación de esquemas con IP

Para la correcta interpretación de estudios de falla a IP y por lo tanto las opciones de secuenciación, es necesario considerar el tiempo de la falla virológica al momento de hacer el cambio así como existencia de alteraciones metabólicas, necesidad de simplificación, nivel de CD4, costos y acceso. La falla a un esquema con IP/r en general no se ha asociado al desarrollo de mutaciones en la proteasa si no es tardía. Dado que esto es difícil de determinar es preferible usar otro IP/r nuevo y con mayor barrera genética.

Para asegurar el éxito de la secuenciación es necesario considerar tres aspectos de los IP: el primero es la potencia, el segundo la barrera genética y el tercero la farmacocinética.

La potencia del IP se incrementa al utilizar esquemas reforzados con dosis bajas de ritonavir. Por otro lado, la utilización de un IP con barrera genética elevada como Llopinavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir y darunavir/ritonavir, aumenta su posibilidad de éxito en tratamientos de rescate.

El cambio de tratamiento después de falla a un primer esquema de IP con o sin ritonavir a dosis bajas, varía dependiendo del IP al cual se presenta la falla. Cuando se inició tratamiento con amprenavir o fosamprenavir se recomienda cambiar a lopinavir/ritonavir; aunque la información al respecto es muy pobre y se sabe que existe resistencia cruzada es limitada. En el caso de falla a ATZ/r se recomienda secuenciar con f-APV/r o LPV/r.

Cuando hay falla a IDV o SQV con o sin ritonavir, se recomienda usar f-APV/r o LPV/r. En caso de personas que comenzaron su tratamiento con lopinavir/ritonavir no existe a la fecha información clara que permita decidir qué esquema usar, por lo tanto se recomienda hacer el cambio basado en información de ensayos de resistencia y asesoría de algún experto. En el caso de falla a NFV se recomienda como primera opción el uso de f-APV/r o LPV/r.

En general se prefiere LPV/r en casos con falla tardía y CD4 menores de 100 células/mm³, mientras que ATZ/r en general, dada su menor barrera genética no se recomienda con excepción de aquellos casos en donde hay alteraciones metabólicas, cuando se necesita mayor simplificación, la detección de la falla fue oportuna y se realizó una prueba de resistencia. La información disponible con respecto a f-APV/r es escasa, pero demuestra una eficacia similar a LPV/r en tratamiento de rescate⁶³.

La secuenciación de un esquema triple con IP a un esquema con tres nuevos ITRAN o dos nuevos ITRAN y un ITRNN no se recomienda, pues es presumible que en el nuevo régimen el eje de nucleós(t)idos no tenga actividad óptima por la resistencia cruzada extensa que se produce y por tanto el ITRNN (que es de baja barrera genética) quedaría inserto en un régimen poco sólido que facilitaría el desarrollo temprano de falla y resistencia.

2.4.4 Secuenciación de un esquema de tres ITRAN

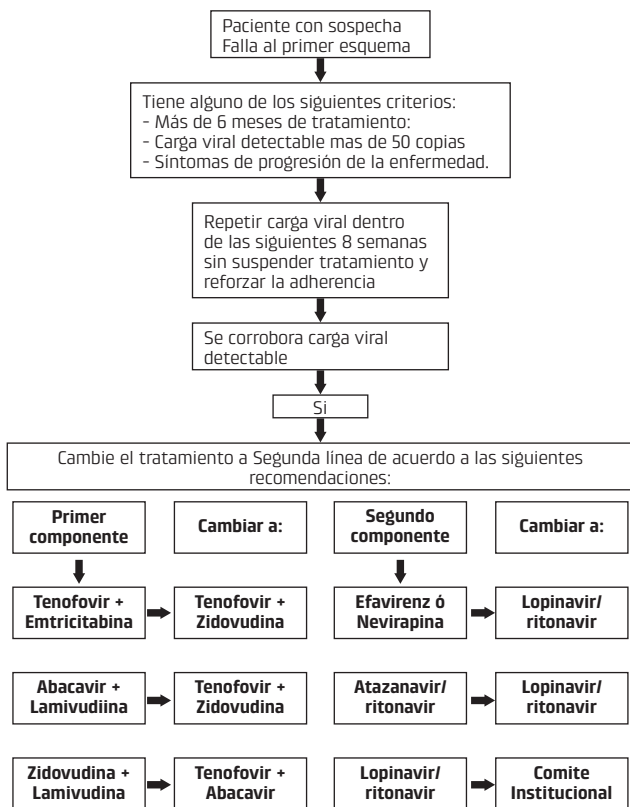
El esquema de triple ITRAN más comúnmente utilizado y evaluado es ZDV-3TC-ABC, aunque se han utilizado otras como el d4T-3TC-ABC y ZDV-3TC o FTC-TDF. La eficacia de estas combinaciones en esquemas de inicio ha sido inferior a los esquemas más potentes que contienen IP o ITRNN³⁶.

En todos los casos éste es el tratamiento que mayor cuidado en su seguimiento debe tener y que debe ser cambiado lo más pronto posible después de corroborar la falla virológica, ya que de no ser así se expone al usuario al desarrollo de resistencia cruzada, no sólo entre los análogos timidínicos, sino entre todos los miembros del grupo, lo que limita de manera importante las opciones futuras.

Existe poca experiencia en cuanto a resultados a largo plazo referentes a secuenciar un esquema de triple ITRAN una vez que falla. Cuando existe falla a ZDV-3TC-ABC, se puede usar un esquema con TDF con lamivudina (o emtricitabina) mas f-APV/r o LPV/r.

Cuando el esquema de triple nucleós(t)idos ha fallado por tiempo prolongado (más de seis meses) se recomienda añadir EFV al esquema de nucleós(t)idos e inhibidor de la proteasa, de ser posible usando un ensayo de resistencia previo.

2.4.5 Diagrama de decisiones para el cambio del primer esquema ARV en falla.



Si existe disponibilidad para la realización de una prueba de resistencia (genotipo), se recomienda que el caso sea enviado al Comité Institucional correspondiente para su evaluación.

2.5 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE RESCATE POR FALLA TERAPÉUTICA A MÚLTIPLES ANTIRRETROVIRALES

Se entiende como falla terapéutica múltiple a ARV cuando en un paciente, que tiene historia de haber recibido dos o más combinaciones de ARV, se documenta falla virológica NO relacionada a problemas de adherencia y hay evidencia de resistencia a por lo menos un ARV de al menos dos de las clases tradicionales (ITRAN, ITRNN e IP). Así, al requerir un segundo esquema (o mayor) de rescate esta situación se convierte en un reto para la selección de combinaciones terapéuticas eficaces. El uso de múltiples ARV y la falla a los mismos origina resistencia viral a medicamentos específicos usados en esquemas previos, así como resistencia cruzada a otros de las mismas familias aunque no hayan sido utilizados, especialmente cuando el esquema ha sido continuado a pesar de falla virológica evidente (detección y acción tardías ante una falla).

La perspectiva de los pacientes en tratamiento después de falla múltiple ha cambiado significativamente en los últimos años, dada la existencia actual de medicamentos con blancos nuevos como los inhibidores de fusión, inhibidores de co-receptores CCR5 y de los inhibidores de integrasa así como de medicamentos de clases ya existentes que tienen actividad en contra de virus resistentes a otras miembros de la misma clase.

Dada la complejidad del manejo es recomendable que en falla múltiple a ARV, el paciente sea evaluado por expertos en centros de referencia o por alguno de los comités institucionales de resistencia a antirretrovirales. Es necesaria la realización de un ensayo de resistencia para elegir el esquema de rescate (tal como genotipo o fenotipo) y en ocasiones, ensayos de tropismo viral. Sin embargo, debe ser tomado en cuenta que, si bien, los estudios como el ensayo genotípico detectan mutaciones relacionadas con reducción en la actividad de algunos ARV (es decir, identifica la presencia de resistencia), la ausencia de las mismas no necesariamente asegura la susceptibilidad a los fármacos ya que pueden existir resistencias en poblaciones minoritarias que no sean detectadas, en especial las correspondientes a esquemas usados con anterioridad. Es por éste motivo que los ensayos de resistencia siempre deben ir acompañados de un historial de exposición a antirretrovirales, detallando los esquemas previos, dosis, y tiempo de exposición, así como la razón del cambio de tratamiento, y correlacionarlo con el monitoreo de cargas virales y CD4.

Como ya se mencionó, el objetivo actual de un esquema de rescate es lograr la completa supresión viral por el mayor tiempo posible. Para lograr esto es importante incluir en la combinación seleccionada, por lo menos dos pero preferiblemente tres medicamentos ARV activos, tratando de evitar las monoterapias secuenciales que ofrecen solamente soluciones temporales.

2.5.1 Conductas no recomendadas:

Dada la variabilidad de los escenarios de falla múltiple, muchas son las conductas que no son recomendadas porque es claro que llevan a una respuesta transitoria, a mayor resistencia cruzada y a ninguna ventaja clínica, tal y como se menciona a continuación:

1. Doble IP: El uso de doble inhibidor de proteasa reforzado con ritonavir no ha demostrado ventajas significativas y se ha asociado a una acumulación mayor de mutaciones en la proteasa, menor respuesta a opciones futuras y elevada toxicidad⁶⁴.
2. Mega o GIGA-TARAA: La utilización de esquemas con cinco a nueve ARV (no incluyendo nuevos ARV) es una estrategia que apuesta a usar la mayor posibilidad de medicamentos activos. Sin embargo, la eficacia de estos esquemas no ha sido probada y su uso se asocia a mayor toxicidad y a un elevado costo.
3. La suspensión de tratamiento con objeto de obtener reversión de resistencia. Esta conducta no tiene un sustento científico y no se recomienda, debido a que la susceptibilidad aparente no es real, generalmente representa la repoblación de cepas no resistentes que se replican más activamente en ausencia de la presión selectiva del tratamiento ARV. Mediante estudios clínicos recientes (como el SMART) se ha demostrado que la suspensión del tratamiento ARV incrementa el riesgo de deterioro inmunológico y de enfermedades asociadas o no a SIDA y muerte. Esta conducta conlleva también un riesgo mayor de complicaciones cardiovasculares²⁶.
4. Monoterapia real. Cuando ninguno de los medicamentos disponibles es activo y solo disponemos de un nuevo medicamento ARV, el uso de este causará una respuesta parcial y transitoria que terminará con el desarrollo de resistencia. Deberá en lo posible evitarse esta conducta a través de esquemas de contención (ver adelante).

2.5.2. Elementos necesarios para seleccionar la Terapia de Rescate

1. Disponer de una historia completa de tratamiento incluyendo los factores que hayan influido en el fracaso (como es la falla al apego y factores de riesgo para pobre adherencia, toxicidad, interacciones medicamentosas, coinfecciones, etc.).
2. Realizar siempre un ensayo genotípico de resistencia cuando el paciente se encuentre recibiendo el tratamiento en falla y de preferencia interpretado por un médico con entrenamiento específico. No se recomienda la toma de pruebas de resistencia cuando el paciente ha suspendido su tratamiento, ya que esto puede llevar a errores de interpretación. En caso de contar con ensayos previos, se deberán evaluar conjuntamente.
3. Usar al menos 2 o de preferencia 3 agentes ARV activos, vigilando estrechamente sus efectos indeseables.
4. Si el conteo de CD4 es mayor de 200 cel/mL, no hay progresión clínica, y solo existe un ARV activo como opción terapéutica, se recomienda reservar esta opción para asociarlo en un futuro a medicamentos activos (no disponibles o en proceso de aprobación) e incluir al paciente en un esquema de contención (véase subcapítulo 2.5.6).
5. Cuando la supresión viral no es completa con las opciones disponibles se recomienda agregar medicamentos como lamivudina o emtricitabina, aunque ya hayan demostrado resistencia, debido a que favorecen una capacidad de replicación viral baja que limita parcialmente la destrucción de CD4.
6. No olvidar reforzar la adherencia, en especial cuando se va a iniciar un esquema de rescate que en muchos casos es la última opción del paciente y específicamente con medicamentos de difícil apego como enfuvirtida, por su administración subcutánea.

2.5.3. Medicamentos ARV novedosos, para pacientes en falla múltiple.

Los siguientes medicamentos ya se encuentran disponibles para uso clínico y pueden ser componentes de esquemas completos de rescate en pacientes con falla múltiple a ARV. Dado que la llave para el éxito de los esquemas de rescate es el número de medicamentos

activos, se debe de intentar contar con todas las opciones al mismo tiempo.

A. De clases ya conocidas

- Inhibidores de proteasa: darunavir y tipranavir
- Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos: etravirina

B. De clases nuevas:

- Inhibidores de integrasa: raltegravir
- Inhibidores de CCR5: maraviroc
- Inhibidores de fusión: enfuvirtida

2.5.4. Requisitos para el uso de ARV de nuevo ingreso en pacientes con falla múltiple

Para la prescripción de medicamentos ARV de nuevo ingreso será necesaria su autorización por los Comités Institucionales, en vista de su elevado costo y la dificultad para elegir estas combinaciones sin causar resistencia a medicamentos vitales para los pacientes. Será facultad de estos comités emitir una o más recomendaciones, disponiendo de los siguientes elementos:

- A. Ensayo de resistencia realizado con una antigüedad máxima de 6 meses con el esquema en que se encuentra en falla
- B. Historia detallada de tratamientos ARV previos con registro de la causa de falla (de acuerdo a formato establecido)

Es muy importante subrayar que debe evitarse el uso de cualquiera de estos medicamentos ARV de nuevo ingreso cuando no existe actividad completa de al menos otro antirretroviral, hecho que será asegurado en lo posible por el CORESAR y el GERA.

2.5.5. Diseño de un esquema de rescate para pacientes con falla múltiple a ARV

Los ARV que conforman un esquema después de falla múltiple deberán ser seleccionados de acuerdo a su posible actividad la cual dependerá de su uso previo, de la posible resistencia cruzada con medicamentos usados previamente, de las mutaciones virales identificadas en el genotipo, así como de otros factores como el tropismo del virus circulante en el paciente. (Tabla 14).

En vista de que en alrededor de 35% de los casos con falla múltiple, NO existe ya ningún análogo nucleos(t)ido inhibidor de la transcriptasa reversa con actividad significativa, usualmente se recomienda el uso de un esquema que incluya un IP reforzado con ritonavir con actividad en contra de virus resistentes, tales como darunavir y tipranavir, medicamentos que deben ser usados en lo posible. La introducción de estos nuevos IP permite mejorar las posibilidades de respuesta virológica aun en casos en los que hay acumulación de múltiples mutaciones primarias en la proteasa; sin embargo es necesario documentar a través de un ensayo de resistencia que aún pueda existir actividad de estos medicamentos, ya que se han documentado variantes resistentes en México. Se recomienda usar preferentemente darunavir, debido a su potencia, mayor barrera genética, menor probabilidad de efectos colaterales e interacciones medicamentosas y menor dosis de ritonavir (como potencializador) que el tipranavir, a menos de que exista una contraindicación específica.

En el caso de etravirina, el nuevo integrante de los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos, su uso es relevante cuando no se han acumulado un número importante de mutaciones por uso previo de efavirenz y/o nevirapina. Reportes recientes han documentado que la mutación K103N que se origina frecuentemente por el uso de efavirenz no limita la actividad de etravirina e incluso podría originar hipersusceptibilidad, por otra parte en términos de resistencia cruzada, esta es mas frecuente cuando se usó nevirapina como primer no nucleósido⁶². Es importante considerar que cuando se ha usado un ITRNN en esquemas pasados (y que no es parte del esquema actual) y no se realizó un genotipo después de falla a los mismos, la actividad de etravirina no podrá ser asegurada por completo dada la posible presencia de mutaciones de resistencia en poblaciones minoritarias.

Las mutaciones relevantes para la resistencia cruzada con darunavir, tipranavir y etravirina se mencionan en la **Tabla 15**.

Cuando se construye un esquema de rescate a falla múltiple, se debe tomar en cuenta que algunos ARV tienen vías de resistencia conocidas y que la eficacia de los demás medicamentos de la misma familia puede ser predicha, ante la no disponibilidad de ensayos de resistencia específicos.

2.5.6. Medicamentos para esquemas de falla múltiple.

1. Enfuvirtida

Ésta ha demostrado en múltiples ensayos clínicos que es mucho mas eficaz si NO se ha usado previamente. Aun cuando su eficacia ha sido demostrada claramente, la limitante causada por su vía de administración subcutánea, las molestias locales que ocasiona y su costo, hace que se recomiende solo en caso de que el esquema de rescate no pueda ser conformado sin el uso de este medicamento⁶⁴.

2. Raltegravir

3. Éste es el primer inhibidor de integrasa disponible en el mercado. Hasta el momento se ha reportado una excelente actividad antiviral y adecuado perfil de tolerancia. Aunque en teoría el genotipo no es necesario para prescribir este tratamiento, en la práctica se requiere este ensayo para seleccionar los otros componentes activos del esquema de rescate⁶⁵.

4. Maraviroc

El único inhibidor de la unión al coreceptor CCR5 aprobado para pacientes multitratados o con pocas opciones terapéuticas. Tiene como ventaja el uso de un blanco celular no viral, pero posee varias limitaciones, siendo la más relevante el que sólo es activo en presencia de virus que usan sólo el coreceptor CCR5, llamados R5. Para demostrar esto, es necesario contar con un ensayo de tropismo (fenotípico/Enhanced Trofile o genotípico) cuyo resultado toma en promedio 3 semanas en regresar al solicitante con un costo elevado. Maraviroc solo podrá ser utilizado cuando virus R5 estén presentes (lo que ocurre en 45 a 55% de los pacientes en falla múltiple); no así si hay dobles mutantes (R5/X4) o virus X4 puros. Otro factor relevante para el uso de Maraviroc es que la dosis recomendada puede variar ampliamente como resultado de sus interacciones con otros medicamentos⁶⁷ (**Tabla 7E**).

La regla para seleccionar un esquema de rescate es que la elección sea de una combinación que tenga al menos 2, de preferencia 3, medicamentos totalmente activos. Al momento actual NO hay combinaciones que sean preferidas, pero al menos debe darse la combinación que mayores posibilidades de apego tenga así como con los menores efectos colaterales.

2.5.6. Esquemas de Contención:

Se denomina esquema de contención al uso de uno o varios nucleós(t)idos en una combinación no completamente supresiva de la replicación viral pero que si disminuye la capacidad de replicación (*"fitness"*) viral, de tal manera que permite prolongar la estabilidad inmunológica o retrasar el deterioro de las cuentas de linfocitos CD4+. El objetivo es mantener al paciente en las mejores condiciones clínicas posibles mientras se dispone de nuevos medicamentos para conformar un esquema altamente supresor.

Para considerar el uso de un esquema de contención es necesario tener evidencia de resistencia múltiple, sin suficientes opciones ARV activas disponibles para integrar el esquema de rescate, con base a la historia de tratamientos ARV y los resultados del genotipo.

Existen condiciones que se recomiendan para la mayoría de los esquemas de contención:

1. Evitar el uso de no nucleósidos y de IP, ya que su continuación en presencia de falla virológica promueve la acumulación de un mayor número de mutaciones e incrementa la probabilidad de resistencia cruzada a nuevas opciones terapéuticas. SOLO DEBE-RÁN UTILIZARSE UNO O VARIOS ITRAN.
2. Evitar el uso de análogos nucleósidos que conserven actividad residual para su futura inclusión en el esquema de rescate (excepto emtricitabina o lamivudina).
3. Los fármacos recomendados para el tratamiento de falla múltiple no son opciones válidas para un esquema de contención.
4. Estos esquemas deben usarse el menor tiempo posible, con objeto de evitar el deterioro inmunológico y clínico.
5. Usarlos de preferencia cuando las cuentas de células CD4+ son mayores de 200 y evitarlos cuando estas sean menores de 100. En el lapso intermedio hacer una evaluación de las características individuales del paciente.
6. Si el paciente tiene menos de 100 CD4/mL se recomienda usar

el esquema con mayor actividad posible, con el mayor número de medicamentos tolerables aunque el tratamiento incluya solo uno activo.

7. En centros de atención en donde no existe la posibilidad de optimizar el tratamiento en un lapso de 6 meses, o se presentan dificultades para el seguimiento, se debe considerar la referencia del paciente a un centro especializado.

Opciones recomendadas de tratamientos de contención:

1. Cuando existe evidencia de actividad de algún análogo nucleós(t)ido se recomienda usar monoterapia con lamivudina o emtricitabina.
2. Cuando existe resistencia a todos los análogos nucleós(t)idos se recomienda un esquema con 3 o 4 miembros de este grupo que incluyan zidovudina, tenofovir, lamivudina/emtricitabina y evaluar el uso concomitante de abacavir.

TODO paciente en esquema de contención deberá ser enviado para evaluación al Comité Institucional a la brevedad posible con objeto de usar este esquema durante el menor tiempo posible.

2.6 SEGUIMIENTO DE LAS PERSONAS CON TRATAMIENTO ARV

Una vez que se ha iniciado TARAA, el protocolo de seguimiento dependerá de las condiciones individuales del paciente y patologías concomitantes. En general, sujetos asintomáticos, en estadios tempranos de la infección por VIH pueden ser evaluados de 3 a 4 semanas después de comenzar el esquema y en intervalos de 3-4 meses para someterse a una evaluación médica rutinaria y monitoreo de estudios paraclínicos (BIII)⁶⁸. El número de visitas necesarias puede aumentar cuando: a) el conteo celular de CD4+ es inferior a 200 cel/mm³, debido a la elevada probabilidad de complicaciones propias de la infección por VIH o enfermedades oportunistas; b) la terapia es introducida y existen factores de riesgo para efectos adversos e interacciones farmacológicas (ej, comorbilidades no asociadas a SIDA, polifarmacia) c) trastornos psico-sociales relacionados a pobre adherencia. **Tabla 14.**

3. Es importante que el profesional de la salud comprenda los mecanismos patogénicos del VIH y sus comorbilidades (relacionadas

o no a SIDA). En casos complejos debe considerarse la referencia del individuo a centros de atención especializados para su abordaje multidisciplinario. Las evaluaciones de seguimiento no solo son útiles para vigilar la evolución de la infección por VIH, complicaciones y respuesta a tratamiento. También son útiles para profundizar acerca del estilo de vida del individuo, brindar asesoría sobre dieta, ejercicio, adicciones, métodos de control de la natalidad (si aplica); incentivar la adherencia; promover la reducción de prácticas de riesgo, y continuar las actividades de prevención primaria y secundaria (ej. inmunizaciones, búsqueda de tuberculosis, ITS, neoplasias). Existe evidencia de que durante los primeros 6 meses de TARAA la mortalidad de los individuos con infección por VIH es mayor en países en vías de desarrollo, lo cual se ha atribuido entre otras razones al síndrome inflamatorio de reconstitución inmune hacia infecciones oportunistas no diagnosticadas o inadecuadamente tratadas^{68,69}. Esta información no debería retrasar el inicio de la terapia antirretroviral, sino estimular el seguimiento estrecho de los individuos en estadios avanzados cuando inician tratamiento. Cada vez es mayor la preocupación por asegurar la continuidad del TARAA, identificando y reduciendo los factores que se asocian a la pérdida del seguimiento clínico. Los sujetos que persistan en prácticas de alto riesgo deben ser evaluados por el servicio de salud mental.

2.6.1. Recomendaciones para las entrevistas de seguimiento posterior al inicio o cambio del TARAA (AIII):

1. Evalúe y registre sistemáticamente el estado clínico del paciente, capacidad funcional, variación del peso corporal, efectos adversos y tolerancia de los medicamentos; confirme su adherencia al tratamiento y práctica de sexo seguro o protegido—si aplica—.
2. En mujeres corrobore la última fecha de menstruación e indague el uso de métodos de control de la natalidad.
3. Solicite una biometría hemática para la primera evaluación de 3 a 4 semanas posterior al inicio del TARAA en sujetos con zidovudina, agregue creatinina si esta administrando tenofovir o PFH cuando se ha iniciado algún fármaco hepatotóxico (ejm., nevirapina), especialmente en individuos co-infectados con hepatitis viral (**véase anexo 5**).

4. Evalúe la respuesta al tratamiento con conteo de linfocitos CD4+ y CV-RNA de VIH 8-12 semanas después de comenzar el TARAA y cada 4-6 meses una vez confirmada la indetectabilidad del VIH-1. En esta segunda visita post-inicio de terapia se descartarán alteraciones en la biometría hemática, glucosa, creatinina, urea, triglicéridos, colesterol (total, HDL, LDL), pruebas de función hepática y examen general de orina.
5. En individuos estables las citas clínicas subsecuentes podrán programarse en intervalos de 4 meses (periodos mayores deberían reservarse solo a sujetos con CD4+ mayores de 200 cel/mm³, carga viral de VIH persistentemente indetectable y sin factores de riesgo para pobre adherencia).
6. Las recomendaciones generales para los estudios de laboratorio se incluyen en la **Tabla 1**. Éstas deberán individualizarse en base a la situación clínica del paciente y los fármacos que recibe, anticipando las alteraciones más frecuentes.

2.7 USO DE PRUEBAS DE RESISTENCIA EN EL MANEJO DEL PACIENTE CON VIH/SIDA

2.7.1 Introducción

La resistencia del VIH a los ARV se define como la replicación viral activa en presencia de niveles terapéuticos de uno o más medicamentos. Como todas las características biológicas, la resistencia a ARV tiene su origen genotípico y su traducción fenotípica.

La resistencia genotípica se refiere a las mutaciones en la secuencia del gen blanco de los ARV (transcriptasa reversa, proteasa, integrasa, V3 ó gp41) que se asocian a mayor capacidad de replicación viral, mientras que la resistencia fenotípica es la pérdida de susceptibilidad a un medicamento medida como un incremento en la concentración inhibitoria 50 ó 90% con respecto a una cepa susceptible y que se refiere como el aumento de veces (x) de dicha concentración de referencia⁶⁵.

2.7.2 Patrones de resistencia específica

Las mutaciones asociadas a resistencia en la transcriptasa reversa son diversas y en general específicas de cada medicamento. Existen dos fenómenos de gran importancia en relación a resistencia de los ITRAN; el

primero, es el de multirresistencia entre ITRAN, la cual esta relacionada con la presencia de mutaciones específicas como en la posición 151 y la inserción en la posición 69. Por otro lado, se han descrito las denominadas TAM o mutaciones asociadas a análogos timidínicos, a nucleósidos o a zidovudina, respectivamente, (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y y K219Q), cuyo efecto es acumulativo y que causan resistencia cruzada en especial entre d4T y AZT pero también entre otros nucleósidos. Cuando se acumulan 3 o mas TAM (41L, L210W y T215Y) existe resistencia a la mayoría de los ITRAN incluyendo a tenofovir⁷⁰.

La resistencia a ITRNN, se desarrolla rápidamente en vista de una baja barrera genética pero más importantemente implica el desarrollo de mutaciones comunes a los tres miembros de este grupo (L100I, K103 N/S/T, V108I, Y181C, Y188C y G190A/S), por lo que la resistencia cruzada es un fenómeno frecuente y que evita en la mayor parte de los casos secuenciar medicamentos de esta misma clase. Con la aparición de Etravirina la cual tiene menor actividad cuando se acumulan tres o más mutaciones específicas es importante considerar dos aspectos: a) que se debe evitar continuar por tiempos prolongados a pacientes con falla a ITRNN y b) que las mutaciones en fallo a nevirapina tienen mayor resistencia cruzada a etravirina que las de resistencia a efavirenz⁷¹.

En el caso de los IP, existen mutaciones primarias particulares para cada uno de ellos, con algunas excepciones como aquellas en las posiciones 46, 82, 84 y 90 que son comunes a todos los IP de primera generación (indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), sin embargo un número importante de mutaciones secundarias son comunes, todo lo cual se ha asociado con resistencia fenotípica cruzada. Para los otros IPs, atazanavir, darunavir, lopinavir y tipranavir existen combinaciones de mutaciones específicas que causan resistencia a los mismos. Es importante comentar que cuando los IP reforzados son usados en primera línea, la falla al tratamiento NO se asocia a la selección de mutaciones en la proteasa, por razones no completamente conocidas. Ya sea porque no seamos capaces de detectar resistencia en estos casos o que existan cambios en otras regiones genómicas del virus, se recomienda cambiar el IP, de preferencia a uno de barrera genética más alta ⁷².

2.7.3 Ensayos de resistencia a ARV

En vista de la importancia de la resistencia a ARV tanto como fenómeno cardinal de la falla virológica a TARAA, como por su relevancia en la selección de tratamientos subsecuentes o de rescate, la exis-

tencia de resistencia cruzada, así como la cada vez más frecuente transmisión de cepas resistentes, se han implementado los ensayos que detectan resistencia cuyo uso se ha diseminado rápidamente. Es importante establecer sus bondades y sus deficiencias, en especial considerando que desde el año 2000 estos ensayos son recomendados por las guías norteamericanas y europeas para su uso clínico.

En el momento actual podemos decir que estos ensayos tienen una forma de reporte complicada, un costo elevado y otras limitantes enumeradas a continuación.

1. Ofrecen información sólo de variantes virales predominantes. En vista de la gran cantidad de variantes circulantes, el análisis fenotípico y genotípico sólo ofrece información de variantes predominantes, es decir, solo aquellas cuya frecuencia sea mayor del 18% de la población total. Este hecho significa que no detectan mutantes minoritarias o escondidas (en santuarios) seleccionadas pobremente por el tratamiento actual o aquellas que fueron seleccionadas por un tratamiento previo. De esta manera los resultados expresados deben ser analizados de la siguiente manera:
 - A. Si se reporta resistencia, este hallazgo es un buen predictor de falla si se usa este medicamento, por lo que debe tomarse en cuenta que la resistencia in vitro puede diferir de la presente in vivo y que este resultado no define el efecto de incrementar las concentraciones de ARV como cuando se adiciona ritonavir.
 - B. Si se reporta susceptibilidad, este hallazgo no garantiza que el medicamento vaya a funcionar en vista de variantes minoritarias y en especial cuando este medicamento o alguno de los no nucleósidos ha sido usado (no en el esquema actual).
2. Los ensayos actuales tienen una baja sensibilidad ya que sólo son útiles cuando la CV es $> 1,000$ copias/ml, lo cual limita la detección temprana de resistencia.
3. El ensayo de resistencia debe realizarse cuando el tratamiento ARV está siendo administrado, ya que si se ha suspendido, las variantes susceptibles tienden paulatinamente a ocupar la población mayoritaria, ya que por definición son más aptas para replicarse que cualquiera de las resistentes, haciendo más difícil la detección de mutantes y por lo tanto limitando su valor predictivo. Este

hecho ejemplifica la incapacidad relativa de estos ensayos para determinar resistencia a ARV de esquemas previos dada la desaparición de la presión selectiva específica a dichos ARV.

4. El reporte automatizado de varios de estos ensayos incluye una interpretación que no necesariamente esta actualizada y que claramente no refleja el historial del paciente al que se le realizó la prueba, por lo que su valor es relativo y debe ser interpretado en forma integral con la historia clínica y por personal capacitado.
5. La interpretación de estos ensayos debe ser realizada de preferencia por un experto. La interpretación de los resultados de acuerdo a la información única de algoritmos internacionales (incluyendo la proveniente de la metodología usada) puede ser peligrosa para la adecuada evaluación de la presencia de resistencia o susceptibilidad, por lo que no se recomienda usarla.

2.7.6 Uso de los ensayos de resistencia a ARV

Se recomienda el uso de ensayos genotípicos en la mayoría de las situaciones clínicas (AI)^{70,74}. Se debe considerar el uso de ensayos fenotípicos, tanto reales como virtuales solo en casos de uso de nuevos medicamentos cuyos patrones de resistencia no sean bien conocidos y en pacientes con historia de uso de múltiples antirretrovirales(CI)⁷⁴.

Los ensayos de resistencia se recomiendan en las siguientes condiciones (**Tabla 17**):

1. Inicio de Tratamiento
 - A. Infección Primaria (AI)⁷⁴: En forma global, se ha encontrado que 10% de las nuevas infecciones se relacionan a transmisión de cepas resistentes, en especial a ITRNN. En México la frecuencia va de 4.9 a 7.2%⁷⁴. Un ensayo de resistencia durante la infección primaria puede ayudar a decidir cual esquema de tratamiento debe iniciarse aún cuando no se inicie hasta años después.
 - B. Infección crónica en pacientes sin tratamiento previo (BI)⁷⁴: Cuando la infección es crónica las cepas resistentes transmitidas pueden desaparecer al hacerse minoritarias y ser sobrepasadas en número por las cepas susceptibles. No existe evidencia clara de si esta desaparición ocurre siempre o de cuánto tiempo pasa para que desaparezcan las cepas resistentes, pero

es seguramente diferente para mutaciones específicas. Por estas razones debe de evaluarse el uso de un ensayo de resistencia en pacientes con infección crónica de acuerdo con la probabilidad de transmisión de cepas resistentes.

C. Embarazo: Tanto en la madre como en el neonato: (AI)⁷⁴

D. Profilaxis Post-Exposición: (AIII)⁷⁴

En ambos casos un ensayo de resistencia en la madre y en la posible fuente de infección es de utilidad para optimizar el tratamiento en la madre, el neonato y el individuo expuesto. El ensayo en el recién nacido equivale al de infección primaria, y es de especial interés considerando que no todas las variantes virales (incluyendo las resistentes) son transmitidas uniformemente de madre a hijo.

En el caso de la profilaxis post-exposición el factor limitante es el tiempo por lo que debe de hacerse del conocimiento del laboratorio la necesidad de un resultado expedito que permita modificar la terapia en caso de ser necesario.

2. Cambio de Tratamiento Durante Falla (AI)

A. Determinar esquema ante falla virológica. Aunque es ideal realizar un ensayo de resistencia en cualquier falla, su realización durante la primera falla se puede evitar si el paciente tiene una falla reciente con un esquema cuya resistencia es predecible. En pacientes en primera falla que se han mantenido fallando por largo tiempo se debe de considerar realizar un genotipo. En pacientes con falla múltiple es de gran relevancia la realización de un estudio de resistencia para poder elegir la terapia de rescate.

Esta es quizá la indicación más clara de los ensayos de resistencia y debe mencionarse expresamente su toma durante el tratamiento en falla y no después de suspenderlo. Probablemente el ensayo genotípico sea de mayor utilidad en una falla a primer esquema ARV y uno fenotípico ante falla múltiple.

2.8 APEGO AL TRATAMIENTO

“Adherencia” o “apego”, se define como la capacidad de un individuo para cumplir con las indicaciones médicas. Esto también aplica para la eficacia en el cumplimiento de otras indicaciones médicas,

como atender a sus citas de seguimiento, respetar las recomendaciones dietéticas o practicar ejercicio físico.

En México no existe, como en la mayoría de los países, una cultura de adherencia al tratamiento de las enfermedades crónico-degenerativas. Desafortunadamente en el caso del tratamiento antirretroviral se ha demostrado que una adherencia subóptima (menor al 90%) puede impactar de manera significativa la eficacia de la terapia, reduciendo la probabilidad de éxito en la supresión viral sostenida y generación de mutaciones de resistencia^{76,77,78}. Por lo tanto, el apego adecuado mejora la calidad de vida e incrementa la sobrevivencia del paciente⁷⁹.

La adherencia deficiente puede ser: ^{80,81}:

- dificultades para iniciar el tratamiento, suspensión momentánea o abandono definitivo;
- cumplimiento incompleto o insuficiente de las indicaciones, olvido de tomar los medicamentos, de dosis, de tiempo, de propósito (equivocación en el uso de uno u otro medicamento);
- falta de cambios de hábitos y estilos de vida necesarios para el mejoramiento de la salud y,
- automedicación.

2.8.1 Factores asociados al apego

Éstos son múltiples, relacionados en general al médico, las PVVS, el esquema ARV y otras situaciones socioculturales.

1. El médico

Es de esencial importancia que el profesional de la salud brinde una explicación detallada de la infección por VIH, cómo se transmite, historia natural y beneficios de la terapia ARV. También tendrá que abordar los mecanismos de acción, efectos adversos e interacciones farmacológicas y no farmacológicas de los medicamentos (ej. alimentos, medicina alternativa). El conocimiento, la disponibilidad, experiencia y credibilidad del médico influyen de manera sustancial en la aceptación y constancia de los individuos bajo tratamiento. Finalmente, el médico tiene la obligación de involucrar a los pacientes en el manejo, considerar sus condiciones particulares para adecuar las recomendaciones y promover la creación de redes de apoyo familiar y/o psicosocial⁸².

2. PVVS

La participación de las personas en tratamiento debe ser proactiva y no receptiva, de tal forma que el individuo comprenda y se involucre en la elaboración de las recomendaciones médicas. El “estilo de vida ocupado”, falta de conocimiento, baja autoestima, adicciones, síndrome depresivo crónico, comorbilidades (ej. gastritis, diarrea), problemas de comunicación o confianza con el médico, y dudas en la eficacia del tratamiento son algunos de los factores de riesgo de pobre adherencia más frecuentes^{83,84}.

3. Esquema ARV

La simplicidad del esquema facilita la adherencia. Las probabilidades de una adherencia subóptima aumentan cuando la terapia demanda la administración de múltiples comprimidos, en dosis frecuentes o que interfieren con el estilo de vida, con limitaciones alimentarias, que demandan su conservación en refrigeración o cuando se asocian a importantes efectos adversos e interacciones. Sin embargo, es importante considerar que la simplicidad de un esquema no garantiza un adecuado apego o el éxito de la terapia^{85,86}.

4. Socioculturales

Los problemas económicos, la dificultad de acceso a cuidado médico y el desabasto institucional de fármacos también deterioran la continuidad del tratamiento. Las creencias religiosas, idiosincrasia cultural, mitos que descalifican la eficacia de los ARV o sobreestiman los efectos adversos y el estigma son factores sociales que pueden influir de manera negativa. El apoyo familiar, entre pares, amigos o de pareja es fundamental para facilitar la adherencia y el éxito del tratamiento⁸³.

2.8.2 Situaciones frecuentes que impiden un apego adecuado

- Pobre relación médico-paciente
- Desconocimiento de la enfermedad
- Falsas creencias sobre la enfermedad y el tratamiento
- Estado clínico avanzado
- Estado emocional deprimido
- Consumo de alcohol y drogas
- Problemas para recordar los horarios y dosis de los medicamentos
- Horario de ingesta que interfiere con el sueño, reuniones, comidas, trabajo, etc.

- Dificultades para deglutir (número y tamaño de las pastillas)
- Imposibilidad de mantener la privacidad al momento de la ingesta
- Falta de compromiso con la propia salud
- Deficiencia en los servicios de salud o inadecuada disponibilidad y abasto de los medicamentos

2.8.3 Recomendaciones para optimizar el apego:

Una buena relación médico-paciente es fundamental para mejorar el apego, y la entrevista directa constituye el mejor sistema de interacción. Con ella es posible evaluar aspectos relacionados con la motivación de la persona y al mismo tiempo establecer una vinculación que permita una adecuada comunicación entre ambos. En cada entrevista deben reforzarse las estrategias encaminadas a mejorar la adherencia: orientación efectiva, talleres informativos y vivenciales de las personas candidatas a tratamiento ARV y de aquellos que están en seguimiento clínico, ampliar la información sobre los ARV y la enfermedad, aclarar dudas, y combatir ideas y creencias que interfieren con el apego⁸².

Es fundamental tomarse el tiempo necesario para prescribir el esquema adecuado considerando el estilo de vida de la persona y no precipitar el inicio del tratamiento ARV.

Algunas estrategias recomendadas para lograr un mejor apego al tratamiento son:

1. Negociar un plan de tratamiento que el paciente comprenda y acepte, adaptado a sus condiciones generales de vida y considerando sus limitaciones (AIII)⁸².
2. Establecer una comunicación efectiva que responda a todas las inquietudes del paciente y que se sustente no sólo en una buena relación con el médico, sino en el trabajo estructurado de un equipo multidisciplinario que ofrezca orientación por el área de salud mental (atención psicológica), trabajo social, enfermería y una persona con VIH con experiencia en la toma de ARV. Esta última forma parte de la orientación entre pares, que favorece el factor de éxito al promover la interacción de personas que comparten la misma enfermedad y el intercambio de experiencias reales (AII)⁸².
3. Tomar el tiempo necesario para una adecuada orientación con

motivo del tratamiento, para informar al paciente sobre el padecimiento, explicar los objetivos del tratamiento, acordar el manejo a corto, mediano y largo plazos, determinar los efectos secundarios e interacciones medicamentosas, y poner de manifiesto las consecuencias del mal apego, todo ello en coordinación con el equipo multidisciplinario (All)⁸².

4. Involucrar a personas del medio familiar o social que apoyen al paciente (AIII)⁸².
5. Usar estrategias que faciliten la toma oportuna de los medicamentos, posiblemente con el apoyo de herramientas tales como despertadores, alarmas, llamadas telefónicas, pastilleros, etc., incorporando los medicamentos a los hábitos cotidianos del paciente (BIII)^{87,88,89}.
6. Buscar ayuda externa por medio de grupos de apoyo (BIII)^{87,88,89}.

Estas recomendaciones se resumen en la **Tabla 14**.

2.8.4. Métodos para medir el apego

Los métodos para medir apego tienen que tener referencia en los resultados de los estudios de laboratorio (CV y CD4). Se han utilizado cuestionarios de autoreporte, métodos electrónicos, conteo de pastillas, surtido de recetas en farmacias y medición de los niveles plasmáticos del fármaco, ya sea programados o realizados aleatoriamente. Todos estos tienen limitaciones importantes y deben utilizarse en función de las condiciones propias del centro de atención. La estimación que el propio médico tiene sobre el paciente también es un instrumento limitado, ya que las diversas estrategias como el contador de tabletas, los reportes de movimientos en farmacia y los contadores electrónicos incorporados a los recipientes de los medicamentos han mostrado mayores ventajas en diversos estudios^{87,88,89}.

Es importante que las instituciones del Sistema Nacional de Salud que atienden a personas con VIH implementen acciones para facilitar la educación y promover la adherencia al tratamiento.

Tabla 2. ARV disponibles en México**INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA ANÁLOGOS A NUCLEÓSIDOS (ITRAN)**

Nombre genérico	Presentación	
Abacavir (ABC)	Tab 300 mg	
Didanosina EC (ddI EC) (capa entérica)	Tab 250 y 400 mg	
Didanosina Tabletas (ddI)	Tabletas masticables 100 mg	
Emtricitabina (FTC)	Cap 200 mg	
Lamivudina (3TC)	3TC Tab 150 mg	
Estavudina* (d4T)	Zerit Cap 15 y 40 mg	
Tenofovir (TDF) &	Tab 300 mg	
Zidovudina (ZDV)*	Cap 100 y 250 mg	
Combinaciones en tableta única		
ZDV + 3TC (CBV)	Tab Lamivudina 150 mg y Zidovudina 300 mg	
ABC + 3TC (KIV)	Tab Abacavir 600 mg y Lamivudina 300 mg	
TDF + FTC (TVD)	Tab Emtricitabina 200 mg y Tenofovir 300 mg	
ZDV+3TC+ABC (TRI)	Tab Abacavir 300 mg, Lamivudina 150 mg y Zidovudina 300 mg	
TDF + FTC+ EFV (ATR)	Tab Emtricitabina 200 mg, Tenofovir 300 mg y Efavirenz 600 mg	

*Disponibles como genérico intercambiable u otra marca.

** Categoría de uso de drogas durante el embarazo: A. Estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas no han mostrado un incremento en el riesgo de anomalías fetales; B. Estudios en animales no han revelado evidencia de daño fetal, sin embargo, no existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas, o los estudios en animales han demostrado algún efecto adverso, pero estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas han fracasado en demostrar dicho riesgo; C. Estudios en animales han demostrado algún efecto adverso y no existen estudios adecuados, bien controlados en

Posología	Número de tabletas/Día	Categoría durante el embarazo**
300 mg c/12 hr VO	2	C
>60 kg 400 mg c/24 hr VO <60 kg 250 mg c/24 hr VO	1	B
>60 kg 200 mg c/12 hr VO <60 kg 125 mg c/12 hr VO	4 2.5	
200 mg c/24 hr VO	1	
150 mg c/12 hr VO	2	C
>60 kg 40 mg c/12 hr VO <60 kg 30 mg c/12 hr VO	2 4	C
300 mg VO c/24 hs	1	B
200 mg c/ 8 hr VO ó 250-300 mg c/12 hr VO	2-6	C
300 mg/150 mg c/12 hr VO	2	C
600/300 mg c/24 hr VO	1	C
300/200 mg c/24 hr VO	1	B
300/150/300 mg c/12 hr VO	2	C
300/200/600 mg c/24 hr VO	1	D

mujeres embarazadas, ó no se han realizado estudios bien controlados en mujeres embarazadas ni en animales; D. Existe evidencia de estudios bien controlados u observaciones en mujeres embarazadas de riesgo fetal. Sin embargo, los beneficios de la terapia pudieran superar al riesgo potencial; y X. Existe evidencia de estudios bien controlados u observaciones en animales ó mujeres embarazadas de anomalías fetales. El uso del producto se encuentra CONTRAINDICADO en mujeres que están o pudieran estar embarazadas.

⚡ Análogo nucleótido (Tenofovir).

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA NO NUCLEÓSIDOS (ITRNN)

Nombre Genérico	Nombre Comercial/ Presentación	
Efavirenz (EFV)	Stocrin Tab 600 mg	
Nevirapina (NVP)	Viramune Tab 200 mg	
Etravirina (ETV)	Intelence Tab 100 mg	

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

Nombre Genérico	Nombre Comercial/ Presentación	
Atazanavir (ATV)	Reyataz Cap 300 mg	
Darunavir (DRV)	Prezista Tab 300 ó 600mg	
Fosamprenavir (FPV)	Telzer Tab 700 mg	
Indinavir (IDV)	Crixivan Cap 400 mg	
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)	Kaletra Tab 200/50 mg	
Ritonavir (RTV)	Norvir Cap 100 mg	
Saquinavir*** (SQV)	Invirase Tab 500 mg	
Tipranavir (TPV)	Aptivus Cap 250 mg	

*Requiere posología de inicio de 200 mg/d 15 días, posteriormente dosis citada.

** El número de tabletas hace referencia al total incluyendo Ritonavir.

*** Saquinavir 1,200 mg + 100 mg Ritonavir c/24 hr VO (9 tabletas/d) sólo en situaciones en que la administración de una vez al día sea una prioridad considerando la posibilidad de generación de resistencias más tempranamente que la posología convencional.

**** Categoría de uso de drogas durante el embarazo: A. Estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas no han mostrado un incremento en el riesgo de anomalías fetales; B. Estudios en animales no han revelado evidencia de daño fetal, sin embargo, no existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas, ó los estudios en animales han demostrado algún efecto adverso, pero estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas han fracasado en demostrar dicho riesgo; C. Estudios en animales han demostrado algún efecto adverso y no existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas, ó no se han realizado estudios bien controlados en mujeres embarazadas ni en animales; D. Existe evidencia de estudios bien controlados u observaciones en mujeres embarazadas de riesgo fetal. Sin embargo, los beneficios de la terapia pudieran superar al riesgo potencial; y X. Existe evidencia de estudios bien controlados u observaciones en animales ó mujeres embarazadas de anomalías fetales. El uso del producto se encuentra CONTRAINDICADO en mujeres que están o pudieran estar embarazadas.

Posología	Número de tabletas/Día	Categoría durante el embarazo ****
600 mg c/24 hr VO	1	D
200 mg c/12 hr VO*	2	B
200 mg c 12 hr VO	4	B

Posología	Número de tabletas**	Categoría durante el embarazo ****
300 mg + 100 mg de ritonavir c/24 hr VO	1	B
600 mg + 100 mg de ritonavir c/12 hr VO	6	B
700 mg + 100 mg ritonavir c/12 hr VO	4	C
800 mg + 100 m g ritonavir c/12 hr VO	6	C
400 mg + 100 mg c/12 hr VO	4	C
Solo usado como reforzamiento de otros IP a razón de 100-400 mg VO (dosis dependiente del IP que acompaña)	1-4	B
1,000 mg + 100 mg ritonavir c/12 hr VO	6	B
500 mg + 200 mg ritonavir c/12 hr VO	8	C

INHIBIDORES DE LA ENTRADA (IE)

Nombre Genérico	Nombre Comercial/ Presentación	
T-20 Enfuvirtida	Fuzeon Amp 90 mg/ml	
Maraviroc (MVC)	Celsentri Tab 150 y 300 mg	

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (II)

Nombre Genérico	Nombre Comercial/ Presentación	
Raltegravir (RAL)	Isentress Tab 400 mg	

* Categoría de uso de drogas durante el embarazo: A. Estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas no han mostrado un incremento en el riesgo de anomalías fetales; B. Estudios en animales no han revelado evidencia de daño fetal, sin embargo, no existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas, ó los estudios en animales han demostrado algún efecto adverso, pero estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas han fracasado en demostrar dicho riesgo; C. Estudios en animales han demostrado algún efecto adverso y no existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas, ó no se han realizado estudios bien controlados en mujeres embarazadas ni en animales; D. Existe evidencia de estudios bien controlados u observaciones en mujeres embarazadas de riesgo fetal. Sin embargo, los beneficios de la terapia pudieran superar al riesgo potencial; y X. Existe evidencia de estudios bien controlados u observaciones en animales ó mujeres embarazadas de anomalías fetales. El uso del producto se encuentra CONTRAINDICADO en mujeres que están o pudieran estar embarazadas

Posología	Número de aplicaciones y/o tomas*	Categoría durante el embarazo*
90 mg SC c/12 hr	2	B
300 mg VO c/12 h coadministrado con INTR, tipranavir/ritonavir, enfuvirtida o nevirapina; 150 mg VO c/12 h coadministrado con inhibidores de proteasa (excepto tipranavir/ritonavir), ketoconazol, itraconazol, nefazadona, claritromicina y telitromicina. 600 mg VO c/12 h en coadministración, con efavirenz, etravirina, rifampicina, carbamacepina, fenitoina y fenobarbital.	De acuerdo a dosis recomendada	B
Posología	Número de tomas*	Categoría durante el embarazo*
1 c/ 12 hr VO	2	C

Tabla 3. Recomendaciones para el inicio de tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes sin historia de terapia previa.

Datos clínicos	Conteo celular de CD4+ (cel/mm ³)	
Infección retroviral aguda con síntomas moderados-graves o con <6 meses de seroconversión.	Independiente de las cifras	
Asintomáticos	>500* 350-500 200-350 <200	
Infección crónica sintomática o presencia de enfermedades definitorias	Independiente de las cifras	
Mujer embarazada	Independiente de las cifras	
Co-infección con VHB	Independiente de las cifras	
Nefropatía asociada a VIH	Independiente de las cifras	

* Actualmente existe la tendencia a considerar el inicio de tratamiento en sujetos con conteos CD4+ entre 350 y 500 cel/mm³ cuando la CV>100,000 cop/mL o existe una reducción de conteos celulares CD4+ >50-100 cel/mm³/año (AII), y en riesgo alto de transmisión secundaria del VIH, como en las parejas serodiscordantes; para mayor detalle refiérase al texto del capítulo. Modificado de: 1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Dec 1,2009; 1-128. 2. Panel of the European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV adults in Europe. European AIDS Clinical Society. Nov 2009.

Recomendación	Nivel de evidencia*
Referencia a tercer nivel de atención para evaluar manejo protocolizado.	BIII
Diferir tratamiento, vigilar cada 4 meses el conteo celular de CD4. Considerar tratamiento en sujetos con edad >55 años, reducción del conteo celular de CD4 >50-100 cel/mm ³ /año, coinfección con VHC, riesgo cardiovascular alto, neoplasia NO definitiva de SIDA y parejas serodiscordantes Recomendar inicio de tratamiento. Inicie tratamiento antirretroviral lo antes posible.	BII AII AI AI
Inicie tratamiento antirretroviral.	AI
En mujeres asintomáticas (refiérase capítulo 4).	AI
Inicie tratamiento totalmente supresor para VIH y VHB en pacientes con hepatitis viral crónica activa (ver anexo 5).	AII
Inicie tratamiento antirretroviral lo antes posible.	AII

Tabla 4. Uso de ARV en insuficiencia renal, diálisis e insuficiencia hepática

Antirretroviral	Dosis habitual	Depuración de Creatinina mL/min*	Dosis ajustada
Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Inversa			
Abacavir	300 mg VO BID	-	No existen recomendaciones de ajuste
Abacavir + Lamivudina	600/300 mg 1 tab QD	No se recomienda con aclaramiento <50 ml/min	
Didanosina	400 mg VO QD	30-59	200 mg
>60 Kg		10-29	125 mg
		<10	125 mg
<60 Kg	250 mg VO QD	30-59	125 mg
		10-29	125mg
		<10	75 mg(solución)
Emtricitabina	200 mg VO QD	30-49	200 mg c 48 hr
		15-29	200 mg c 72 hr
		<15	200 mg c 96 hr
Lamivudina	150 mg/VO BID	30-49	150 mg QD
		15-29	150 mg DU, continuar 100 mg QD
		5-14	150 mg DU, continuar 50 mg QD
		<5	50 mg DU, continuar 25 mg QD
Estavudina	40 mg VO BID	26-50	20 mg c 12 hr
>60 Kg		10-25	20 mg c 24 hr
<60 Kg	30 mg VO BID	26-50	15 mg c 12 hr
		10-25	15 mg c 24 hr
Tenofovir	300 mg VO QD	30-49	300 mg c 48 hr
		10-29	300 mg dos veces a la semana
Tenofovir+ emtricitabina	300/200 mg VO QD	30-49	1 tab c 48 hr
		<30	No recomendado
Zidovudina	300 mg VO BID	<15	100 mg c 8 hr ó 300 mg QD

Hemodiálisis	DPCA**	Alteración de la función hepática
No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	Con un score de Child-Pugh A (5-6): 200 mg c 12h (usar solución oral). B o C (>6): contraindicado.
125 mg	125 mg	No existen recomendaciones de ajuste
75 mg(solución, ver tabla)	75 mg(solución)	
200 mg c 96 hr	200 mg c 96 hr	No existen recomendaciones de ajuste
50 mg DU, continuar 25 mg QD	50 mg DU, continuar 25 mg QD	No existen recomendaciones de ajuste
20 mg c 24 hr	20 mg c 24 hr	No existen recomendaciones de ajuste
15 mg c 24 hr	15 mg c 24 hr	No existen recomendaciones de ajuste
300 mg c semana	300 mg c semana	No existen recomendaciones de ajuste
No recomendado	No recomendado	No existen recomendaciones de ajuste
100 mg c 8 hr ó 300 mg QD	100 mg c 8 hr ó 300 mg QD	No existen recomendaciones de ajuste

Antirretroviral	Dosis habitual	Depuración de Creatinina mL/min*	Dosis ajustada
Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa			
Efavirenz	600 mg VO QD		No existen recomendaciones de ajuste
Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir (Atripla)	600/200/300 1 tab QD	No se recomienda con aclaramiento <50 ml/min.	
Etravirina	200 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste
Nevirapina	200 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste
Inhibidores de Proteasa			
Atazanavir	ATV 300 mg + RTV 100 mg VO QD		No existen recomendaciones de ajuste
Darunavir	DRV 600 mg + RTV 100 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste
Fosamprenavir	FPV 1400 mg + RTV 100-200 mg VO QD; FPV 700 mg + RTV 100 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste
Indinavir	IDV 800 mg+ RTV 100 mg VO BID		Evite su prescripción
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste
Ritonavir	100-400 mg/dosis VO de acuerdo a IP acompañante		No existen recomendaciones de ajuste

Hemodiálisis	DPCA**	Alteración de la función hepática
No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste, use con precaución en pacientes con disfunción hepática
		No existen recomendaciones de ajuste.
No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones e ajuste en Child-Pugh clase A ó B d (≤ 9), no existe información en Clase C
Algunos sugieren agregar 200 mg después de la HD, pero no hay estudios de farmacocinética. No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	Se contraindica su uso en Child-Pugh clase B ó C (≥ 7)
Misma dosis en pacientes vírgenes a TARV, no se recomienda en pacientes experimentados	No existe información disponible	Child-Pugh clase B (7-9): 300 mg una vez al día. No se recomienda con score Child Pugh C (>9) Ritonavir no se recomienda con un Score de Child-Pugh B o C (≥ 7)
No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de en disfunción leve o moderada. No se recomienda en disfunción grave.
No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	En pacientes naïve a IP con score de Child-Pugh A o B (5-9): 700 mg BID C (10-15): 350 mg BID. En pacientes naïve o experimentados a IPs: A (5-6): 700 mg BID + 100 mg RTV QD. B (7-8): 450 mg BID + 100 mg RTV QD. C (10-15): 300 mg BID + 100 mg RTV QD.
Evite su prescripción	Evite su prescripción	En insuficiencia hepática leve a moderada por cirrosis: 600 mg c 8h.
No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste, use con precaución en pacientes con disfunción hepática
No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No se recomienda en pacientes con score Child-Pugh B o C (≥ 7).

Antirretroviral	Dosis habitual	Depuración de Creatinina mL/min*	Dosis ajustada
Saquinavir	SQV 1000 mg+ RTV 100 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste
Tipranavir	TPV 500 mg+ RTV 200 VO BID		No existen recomendaciones de ajuste
Inhibidores de Entrada			
Enfuvirtide	90 mg SC BID		No existen recomendaciones de ajuste
Maraviroc	La dosis recomendada difiere de acuerdo a los medicamentos concomitantes	Con precaución en <50 mL/min sobre todo en coadministración con inhibidores de CYP3A	Evite su prescripción
Inhibidores de Integrasa			
Raltegravir	400 mg VO BID		No existen recomendaciones de ajuste

Nota: EVITE la prescripción de coformulaciones en personas con insuficiencia renal moderada-grave.

* Cálculo de depuración de creatinina, Hombres= $[(140 - \text{edad en años}) \times (\text{peso en Kg})] / 72 \times \text{creatinina sérica}$; Mujeres= $[(140 - \text{edad en años}) \times (\text{peso en Kg}) \times 0.85] / 72 \times \text{creatinina sérica}$. **DPCA: Diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Hemodiálisis	DPCA**	Alteración de la función hepática
No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	Use con precaución en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Con disfunción grave se contraindica.
No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No se recomienda con Child Pugh Clase B ó C (≥ 7).
No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste
Evite su prescripción	Evite su prescripción	No existen recomendaciones de ajuste, use con precaución en pacientes con disfunción hepática
No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste	No existen recomendaciones de ajuste en disfunción leve a moderada. En disfunción grave no se recomienda.

Tabla 5. Efectos colaterales/tóxicos relevantes de los ARV

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA, ANÁLOGOS DE NUCLEÓ(T)IDOS (ITRAN)

Efectos de la clase: náusea, vómito, hepatitis, acidosis láctica con esteatosis hepática, lipoatrofia, miopatía y neuropatía periférica

ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO					COMENTARIOS	
	Hematológico	Hepático	Pancreático	Piel	Metabólico	Neurología	Renal
Abacavir (ABC)	-	+++	+	+++	+	+	-
Didanosina (ddl)	-	+++	+++	-	+++	++++	-
Estavudina (d4T)	-	++++	++++	-	++++	++++	-
Lamivudina (3TC)	-	++	+++	-	+	+	-

Reacción de hipersensibilidad (con haplotipo HLA-B5701), primeras 6 semanas, potencialmente fatal en 2-5%. No re-tratar.

De los de mayor riesgo a pancreatitis, AL, esteatosis hepática, neuropatía periférica, lipoatrofia (mayor riesgo combinado con d4T)
Pigmentación retiniana y neuritis óptica
Mayor riesgo de AL en embarazada con d4T-ddl
Reducir dosis a 250 mg EC cada 24 h si se combina con TDF.

El de mayor riesgo de lipoatrofia, dislipidemia, AL, esteatosis hepática y neuropatía periférica de todos los de la clase (mayor riesgo combinado con ddl)
Más riesgo de AL en embarazada con d4T-ddl

Buena tolerancia
Cefalea e intolerancia GI
Pancreatitis común en niños con enfermedad avanzada. Exacerbación de hepatitis por virus B, al suspenderla.

Zidovudina (ZDV)	+++	++	++	+	+++	+	-	Mielosupresión: anemia, neutropenia Macrocitosis en casi 100%. Intolerancia GI, cefalea, insomnio, astenia, miopatía (cardiomiopatía, rara). Lipoatrofia Coloración oscura de piel y uñas
Tenofovir	-	+	-	-	+	-	+	Disfunción renal (nefritis túbulo intersticial) con baja incidencia. Evaluar función renal antes de prescribirlo y ajustar dosis si la DepCreat menor a 50 ml/min. Evitar otros nefrotóxicos. Atazanavir y lopinavir aumentan niveles séricos de TDF (vigilar toxicidad, posible mayor riesgo de daño renal). Intolerancia GI. Reducir dosis de ddl. Exacerbación de hepatitis por virus B, al suspenderlo.
Emtricitabina	-	+	-	+	+	-	-	Buena tolerancia. Cefalea e intolerancia GI Exacerbación de hepatitis por virus B, al suspenderla. Coloración oscura de piel y uñas

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA, NO NUCLEÓSIDOS (NN)

Efectos de la clase: exantema y hepatitis

ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO				COMENTARIOS
	HEPÁTICO	PIEL	METABÓLICO	SNC	
Efavirenz (EFV)	+	++	++	++++	Efectos diversos en SNC (frecuentes pero pasajeros): mareos, insomnio, somnolencia, sueños vívidos, confusión agitación, depresión aguda; se resuelven en 2-4 semanas Rash (10%, grave en menos del 2%) Teratogénico: evitarlo en embarazadas y en mujeres con potencial reproductivo. Elevación de ALT/AST.La coinfección con hepatitis B o C incrementa riesgo de toxicidad hepática. Dislipidemia.
Nevirapina (NVP)	+++	+++	-	-	Rash : 7% grave (Stevens-Johnson), potencialmente fatal en 2%. Hepatitis aguda (a veces fatal). En mayor riesgo: coinfección con hepatitis B o C, mujeres con CD4 mayor a 250 cel/mm ³ ; embarazadas; hombres con CD4 mayor a 400 cel/mm ³ . Contraindicado en enfermedad hepática Child-Pugh B o C.
Etravirina (ETV)	+	+	--		Rash : común pero raramente grave. Múltiples interacciones farmacológicas: no usar con ATV/r, TPV/r, FPV/r ni con otros NN

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

Efectos de clase: intolerancia gastrointestinal, resistencia a insulina, hiperglicemia, dm de reciente inicio, dislipidemia, lipodistrofia, aumento de riesgo de sangrado en hemofílicos, hepatitis, osteonecrosis, osteopenia/osteoporosis. Múltiples interacciones farmacológicas.

ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO				COMENTARIOS	
	HEPÁTICO	PANCREÁTICO	PIEL	METABÓLICO	INTERACCIONES	
Fosamprenavir (F-PV)	++	-	++	++	++	Rash (a veces Stevens-Johnson): mayor riesgo con antecedente de alergia a sulfas.
Atazanavir (ATV)	++	-	--	-	++	Hiperbilirrubinemia indirecta (a veces ictericia) sin consecuencias clínicas. Menor potencial de dislipidemia, no resistencia a insulina. Nefrolitiasis (raro). Alargamiento de QTc. No usar inhibidores de la bomba de protones.
Indinavir (IDV)	++	-	--	++	++	Nefrolitiasis (procurar suficiente hidratación) Cefalea, astenia, visión borrosa, mareos, sabor metálico, hemólisis, alopecia, distrofia ungueal. Hiperbilirrubinemia indirecta (a veces ictericia) sin consecuencias clínicas.
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	++	+	--	++	++	Con mayor intolerancia GI: náusea, vómito y diarrea. Cefalea y astenia. Sol. oral con 42% alcohol

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

Efectos de clase: intolerancia gastrointestinal, resistencia a insulina, hiperglicemia, dm de reciente inicio, dislipidemia, lipodistrofia, aumento de riesgo de sangrado en hemofílicos, hepatitis, osteonecrosis, osteopenia/osteoporosis. Múltiples interacciones farmacológicas.

ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO				COMENTARIOS
	HEPÁTICO	PANCREÁTICO	PIEL	METABÓLICO	INTERACCIONES
Ritonavir (RTV)	+++	-	--	++++	++++
Saquinavir (SQV)	¿?	-	-	+	++
Tipranavir (TPV)	++++	-	-	++++	+++
Darunavir (DRV)	+++	-	++	+	++

Con mayor intolerancia GI: náusea, vómito y diarrea.
Parestesias, alteraciones del gusto.
Alargamiento de QTc.
El de mayor inhibición del citocromo P-450.

Efectos adversos comunes de la clase de ARV.

Reportes de hemorragia intracranéica y de hepatitis fatal. Usar con cautela en hepatopatías.
Reduce los niveles de ETV (NO darlos juntos).
Requiere refuerzo con mayor dosis de RTV (mayor toxicidad e interacciones).

Rash: mayor riesgo con antecedente de alergia a sulfas. Usar con cautela en hepatopatías.

ARV	CATEGORÍA DE EFECTO ADVERSO				COMENTARIOS
	HEPÁTICO	PANCREÁTICO	PIEL	METABÓLICO	INTERACCIONES
INHIBIDORES DE LA FUSIÓN (IF)					
Enfuvirtida T20	-	-	+++	-	-
					Reacción local en sitio de inyección (muy frecuente) Reportes de reacciones de hipersensibilidad (no re-iniciar). Neuropatía periférica, insomnio, anorexia, mialgias, linfadenopatía, eosinofilia. Mayor riesgo de neumonía bacteriana.
INHIBIDOR DEL CORRECEPTOR CCR5					
Maraviroc (MVC)	¿?	-	-	-	++
					Hepatotoxicidad (puede ser precedida de rash y eosinofilia); aunque no vista en los ensayos clínicos. Dolor abdominal. Infecciones de la vía aérea superior. Sustrato de la glicoproteína P y del citocromo P-450 3A4, por lo que se debe tener precaución al usarlo con otros ARV y con otros medicamentos.
INHIBIDOR DE INTEGRASA					
Raltegravir (RAL)	-	-	-	-	-
					Buena tolerancia Nausea, diarrea. Cefalea. Aumento de CPK (asociación con RAL, incierta)

AL: Acidosis láctica, SNC: Sistema Nervioso Central, GI= Gastrointestinal

Tabla 6. Fármacos contraindicados con el uso de ARV

Categoría de droga	Medicamentos de actividad cardíaca	Hipolipemiantes*	Antimicrobianos	Medicamentos de actividad gastrointestinal	Medicamentos de actividad en SNC**
Atazanavir	Ninguno	Lovastatina, simvastatina	Rifampicina, rifapentina	Cisaprida	Pimozida
Darunavir/ritonavir	Ninguno	Lovastatina, simvastatina	Rifampicina, rifapentina	Cisaprida	Pimozida
Fos-amprenavir	Flecainida Propafenona	Lovastatina, simvastatina	Rifampicina, rifapentina	Cisaprida	Pimozida
Lopinavir/ritonavir	Ninguno	Lovastatina, simvastatina	Rifampicina, rifapentina	Cisaprida	Pimozida
Saquinavir/ritonavir	Amiodarona, Flecainida, Lidocaina, Propafenona, Quinidina.	Lovastatina simvastatina	Rifampicina, rifapentina	Cisaprida	Pimozida
Tipranavir	Amiodarona, Flecainida, Lidocaina, propafenona, Quinidina.	Lovastatina simvastatina	Rifampicina, rifapentina	Cisaprida	Pimozida
Efavirenz	Ninguno	Ninguno	Rifapentina	Cisaprida	Pimozida
Etravirina	Ninguno	Ninguno	Rifampicina, rifapentina	Ninguno	Ninguno
Nevirapina	Ninguno	Ninguno	Rifapentina	Ninguno	Ninguno
Rilpivirina	Ninguno	Ninguno	Rifabutina, Rifampicina, Rifapentina	Inhibidores de bomba de protones	Ninguno
Maraviroc	Ninguno	Ninguno	Rifapentina	Ninguno	Ninguno

Psi-cotrópicos	Vaso-constrictores	Hierbas	ARV	Otras
Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Metilergonovina.	Hierba de San Juan	ETR NVP	Alfuzosina Irinotecán Salmeterol Sildenafil para Hipertension Pulmonar
Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Metilergonovina.	Hierba de San Juan	Ninguno	Ulfozasina Salmeterol Sildenafil para Hipertension Pulmonar
Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Metilergonovina.	Hierba de San Juan	ETR	Ulfozasina Salmeterol Sildenafil para Hipertension Pulmonar
Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Etilergonovina.	Hierba de San Juan	Ninguno	Ulfozasina Salmeterol Sildenafil para Hipertension Pulmonar
Midazolam, triazolam, trazodona	Dehidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Metilergonovina.	Hierba de San Juan	Ninguno	Ulfozasina Salmeterol Sildenafil para Hipertension Pulmonar
Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Metilergonovina.	Hierba de San Juan	ETR	Ulfozasina Salmeterol Sildenafil para Hipertension Pulmonar
Midazolam, triazolam	Dehidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Metilergonovina.	Hierba de San Juan	Otros ITRNN	Ninguno
Ninguno	Ninguno	Hierba de San Juan	IP's ATV/r, FPV/r o TPV/r y Otros ITRNN	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Clopidogrel
Ninguno	Ninguno	Hierba de San Juan	ATV +/- RTV Otros ITRNN	Ketoconazol
Ninguno	Ninguno	Hierba de San Juan	Otros ITRNN	Carbamazepina Oxcarbamazepina Fenobarbital Fenitoína
Ninguno	Ninguno	Hierba de San Juan	Ninguno	Ninguno

Tabla 7A. Interacciones medicamentosas relevantes ITRAN

MEDICAMENTO		DIDANOSINA (DDI)/ ABACAVIR (ABC)	ESTAVUDINA (D4T)	TENOFOVIR (TDF)	ZIDOVUDINA (ZDV)
ANTIVIRALES					
Atazanavir (ATV)		Niveles: Dosis simultáneas del ddl EC y ATV con alimentos reducen el ABC del ddl 34%, sin cambio en el de ATV. Administre por separado, ATV/r debe ser administrado con alimentos 2 horas antes o 1 hora después de ddl.	No hay datos.	ATV 400 mg+ TDF 300 mg; el ABC del ATV disminuyen 25% y la C _{min} 40%, el ABC del TDF aumenta 24%. Evite la administración conjunta de ATV no reforzado con RTV cuando se prescribe TDF. ATV 300mg/RTV 100 mg+ TDF 300 mg QD; disminuye el ABC del ATV 25%, C _{min} 23% y aumenta el ABC del TDF 30%, vigile toxicidad por TDF.	ZDV: No cambia el ABC pero se reduce 30% la C _{min} . Aún se desconoce si existe significancia clínica.
Cidofovir; Ganciclovir, Valganciclovir		El ABC de ddl aumenta 50%-111%. Ganciclovir disminuye el ABC 21% cuando ddl se administra 2 horas previas a ganciclovir oral. No hay cambios en administración IV de ganciclovir. Las dosis apropiadas para la combinación de ddl y ganciclovir no han sido establecidas.	No hay datos.	Las concentraciones séricas de estas drogas pueden incrementar. Monitorear toxicidades relacionadas a dosis.	Ganciclovir+ZDV no cambian significativamente los niveles de ambas drogas. Las toxicidades hematológicas pueden incrementarse.

MEDICAMENTO	DIDANOSINA (DDI)/ ABACAVIR (ABC)	ESTAVUDINA (D4T)	TENOFOVIR (TDF)	ZIDOVUDINA (ZDV)
Darunavir (DRV)	No hay datos.	No hay datos.	El ABC de TDF aumenta 22%, Cmax 24% y Cmin 37%. Se desconoce el significado clínico, vigile efectos adversos del TDF.	No hay datos.
Didanosina (ddI)		Esta combinación incrementa el riesgo de neuropatía periférica, acidosis láctica y pancreatitis. Debe evitarse a menos que el beneficio exceda al riesgo.	De ser posible, evitar esta combinación; el ABC y la Cmax de ddI EC aumentan 48 a 60%. En pacientes con <60Kg, se recomiendan dosis de 200mg/día de ddI EC y para pacientes con >60 kg 250 mg. La depuración de Cr debe ser > 60 ml/min. Monitorear toxicidades por ddI.	No hay interacciones significativas.
Indinavir (IDV)	El ddI EC puede ser administrado simultáneamente con IDV.	No hay interacciones significativas.	Aumenta un 14% la Cmax del IDV.	No hay interacciones significativas.
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	No hay datos.	No hay datos.	El ABC de LPV/r 400/100 disminuye 15%, y el ABC de TDF aumenta 34%. Aún se desconoce la significancia clínica de esta interacción. Vigilar toxicidad por TDF.	No hay datos.

MEDICAMENTO	DIDANOSINA (DDI)/ ABACAVIR (ABC)	ESTAVUDINA (d4T)	TENOFIVIR (TDF)	ZIDOVUDINA (ZDV)
Metadona	Los niveles de ddl EC se mantienen sin cambio. En presencia de ABC disminuyen los niveles de metadona. Monitorizar el retiro de metadona y dosificarla según indicación clínica; pudiera incrementarse la dosis de metadona.	Los niveles de d4T disminuyen un 27% pero no se requiere ajuste de la dosis.	No hay interacciones significativas	El ABC de ZDV aumenta 43%, monitorea potenciales efectos adversos de ZDV.
Ribavirina	Ribavirina incrementa los niveles del metabolito activo de ddl y puede causar toxicidad mitocondrial seria. Se han reportado fallas hepáticas fatales. Se contraindica su administración.	No hay datos.	Niveles de ribavirina sin cambios, no hay datos de los niveles de TDF.	Ribavirina inhibe la fosforilación de ZDV, en lo posible esta combinación debe ser evitada o monitorizar de cerca la respuesta virológica y la toxicidad hematológica.
Tipranavir/ritonavir	Los niveles de ddl EC disminuyen 10%*. La Cmin de TPV decrece 34% con ddl EC*. La dosis de ddl EC y TPV/r debe ser separada por al menos dos horas. El ABC de ABC disminuye 35-44%, pero dosis apropiadas para esta combinación no han sido establecidas.	No hay interacciones significativas.	El ABC de TPV y la Cmin disminuyen 9%-18% y 12%-21%, respectivamente. El significado clínico se desconoce.	Los niveles del ABC de ZDV y la Cmax disminuyen 31%-42% y 46%-51%, respectivamente*. No han sido establecidas las dosis apropiadas de la combinación para de ZDV y TPV.

MEDICAMENTO	DIDANOSINA (DDI)/ ABACAVIR (ABC)	ESTAVUDINA (D4T)	TENOFOVIR (TDF)	ZIDOVUDINA (ZDV)
Raltegravir			El ABC de RAL aumenta en 49% y la C _{max} en 64%; sin embargo no requiere ajuste de dosis.	
Allopurinol	El ABC de ddl aumenta 113%, y en deterioro renal 312%. Se contraindica su administración por el incremento potencial de toxicidad por ddl.			

Tabla 7B. Interacciones medicamentosas relevantes ITRNN

MEDICAMENTO		NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	ETRAVIRINA (ETV)
ANTIMICÓTICOS				
Fluconazol		Aumenta NVP 110%. Aumentar el riesgo hepatotoxicidad; monitorear toxicidad de NVP o utilizar otro ARV	No hay interacciones significativas.	Aumentan los niveles séricos de ETV y se mantienen los del fluconazol. Dosis estándar.
Itraconazol		Posible disminución en los niveles de itraconazol y posible aumento en los de NVP	Disminución de los niveles de itraconazol en 35-44%. Ajustes en las dosis de itraconazol pudieran ser necesarias.	Aumentan los niveles séricos de ETV y disminuyen los del itraconazol, el ajuste de la dosis de este último podría ser necesaria. Monitoree los niveles de itraconazol.
Ketoconazol		Aumenta NVP 15-30% Disminuye Ketoconazol 63%. Recomendación: no coadministrar	Posible disminución en los niveles de ketoconazol.	La ETV aumenta y el ketoconazol disminuye. El ajuste en la dosis de este último podría ser necesaria.
Posaconazol			El ABC de posaconazol disminuye 50%. Considerar la utilización de otro antifúngico o monitorizar niveles de posaconazol.	ETV aumenta y posaconazol se mantiene sin cambio. Administre dosis convencionales.
Voriconazol		Posible disminución en niveles de voriconazol y posible aumento en niveles de NVP; monitorear resultados del antifúngico y/o toxicidad del ITRNN.	Aumenta los niveles de EFV 44% y voriconazol disminuye 77%. Recomendación: no coadministrar a dosis habituales. Dosis: voriconazol 400 mg BID y EFV 300 mg al día.	Aumentan los niveles de ETV y voriconazol. El ajuste en la dosis de este último podría ser necesaria. Monitoree los niveles de voriconazol.

MEDICAMENTO		NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	ETRAVIRINA (EV)
ANTI MICOBACTERIALES				
Rifampicina/rifapentina		Disminuye NVP 20-58%. Recomendación: no coadministrar.	Disminuye EFV 26%. Recomendación: Administrar EFV 600 mg QD en individuos <60 Kg y considere 800 mg QD cuando el peso es >60 Kg.	Reducción importante en los niveles de ETV. Recomendación: No coadministrar.
Rifabutin		Disminuye NVP 16% y la rifabutin aumenta 17% el ABC. Recomendación: dosis estándar.	EFV sin cambios. Disminuye Rifabutin 35%. Recomendación: Aumente la dosis de rifabutin a 450-600 mg/día o 600 mg 3 veces a la sem si EFV no es coadministrado con in IP.	El ABC de ETV disminuye 37% y la Cmin 35%, el ABC de rifabutin decrece 17% y la Cmin 24%; el ABC del 25-O-desacetilrifabutin disminuye 17% y la Cmin 22%. Administre rifabutin 300 mg QD si la etravirina se administra sin IP/r. Si ETV se coadministra con un IP/r, rifabutin no debe coadministrar.
Claritromicina		Aumenta NVP 26%. Claritromicina disminuye 31%. Se debe monitorear la eficacia o considerar agente alternativo (ej azitromicina).	EFV sin cambios. Disminuye claritromicina 39%. Recomendación: monitorear eficacia o agente alternativo (azitromicina).	El ABC de ETV aumenta 42% y la de claritromicina disminuye 39%, con reducción de la Cmin de 53%. Debe considerarse macróido alternativo (ej. azitromicina).

MEDICAMENTO	NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	ETRAVIRINA (ETV)
ANTICONCEPTIVOS ORALES			
Estrógenos y Progestágenos	Disminuye Etinilestradiol 20% y noretindrona 19%. Utilice métodos anticonceptivos alternativos o adicionales. El acetato de depomedroxiprogesterona no sufre cambios significativos y por lo tanto no se requiere ajuste de dosis.	Aumenta Etinilestradiol 37%. Se desconoce su significancia clínica.	Aumenta el ABC de etinilestradiol 22%, se mantienen los niveles de noretindrona. Dosis estándar. Utilizar métodos alternativos o adicionales.
ANTICONVULSIVANTES			
Carbamacepina, fenobarbital y fenitoina.	Disminución de niveles del anticonvulsivante y posiblemente de NVP. Monitorizar niveles del anticonvulsivante y respuesta virológica.	Use con precaución. El ABC de CBZ y EFV disminuyen 27 y 36%, respectivamente cuando se combinan. Existen reportes de bajas concentraciones de EFV con fenitoina. Monitoree los niveles de EFV y anticonvulsivos. Si es posible, utilice opciones alternativas.	Potencial reducción de ETV y de la concentración de los anticonvulsivos. Recomendación: No coadministre, considere opciones alternativas.
Metadona	Disminuye significativamente la metadona. No altera la concentración de NVP. Recomendación: Incremente la dosis de metadona si es necesario.	Disminuye 52% el ABC de metadona. Recomendación: Incremente la dosis de metadona si es necesario.	La concentración de ETV y metadona se mantiene sin cambios. No requiere ajuste de dosis.

MEDICAMENTO		NEVIRAPINA (NVP)		EFAVIRENZ (EFV)		ETRAVIRINA (ETV)	
HIPOLIPEMIANTES							
Atorvastatina		No hay datos	El ABC de atorvastatina disminuye 32% y EFV se mantiene sin cambio. Ajustar atorvastatina en relación con respuesta de lípidos, sin exceder la dosis máxima recomendada.		La ETV se mantiene sin cambio, disminuye el ABC de atorvastatina 43% y aumenta la de la 2-OH-atorvastatina 27% con incremento de la Cmax de 76%. Recomendación: Administre la dosis estándar y ajuste la atorvastatina de acuerdo a la respuesta clínica.		
Fluvastatina					La ETV se mantiene, aumenta la fluvastatina. El ajuste de la dosis del segundo fármaco puede ser necesaria.		
Pravastatina, rosuvastatina		No hay datos	Pravastatina disminuye ABC en 44%. No hay datos para Rosuvastatina.		Los niveles de ETV, pravastatina y rosuvastatina se mantienen. Administre dosis estándar.		
Simvastatina Lovastatina		Posiblemente haya disminución de los niveles de Simvastatina y Lovastatina. Ajuste en relación a respuesta de lípidos sin exceder la máxima dosis recomendada. Si utiliza un IP/r simvastatina y lovastatina deben ser evitadas.	Simvastatina disminuye 68%. Ajuste simvastatina en relación a respuesta de lípidos sin exceder la máxima dosis recomendada. Si utiliza un IP/r simvastatina y lovastatina deben ser evitadas.		ETV se mantiene, la lovastatina y la simvastatina disminuyen. Se pueden requerir ajustes a la dosis de los inhibidores de HMG-CoA reductasa. La combinación de estos fármacos e IP/r debe ser evitada.		

MEDICAMENTO	NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	ETRAVIRINA (ETV)
MISCELANEOS	Aumento o disminución de warfarina. Monitoree la warfarina cuando coadministra con NVP. Posible disminución de los niveles de diltiazem y demás Bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridínicos. Titular diltiazem de acuerdo a respuesta clínica. No hay datos con Alprazolam, se sugiere monitorizar su eficacia clínica.	Aumento o disminución de warfarina. Monitoree la warfarina cuando se coadministra con EFV. Disminuye el ABC de Sertralina 39%, titular la dosis de sertralina de acuerdo a la respuesta clínica. Disminuye el ABC de Bupropión 55%, titular la dosis de bupropión de acuerdo a la respuesta clínica. Disminución del ABC de diltiazem 69% y posiblemente también de los Bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridínicos. Titular diltiazem de acuerdo a respuesta clínica. No hay datos con Alprazolam, se sugiere monitorizar su eficacia clínica. Aumenta la C_{máx} de Lorazepam 16% y no es necesario ajuste de dosis. Aumentan significativamente los niveles de midazolam y triazolam. Se recomienda: No coadministrar con midazolam oral o triazolam; por vía parenteral el midazolam puede ser utilizado como dosis única y bajo monitorización en caso de sedación para procedimiento.	Reduce los niveles de antiarrítmicos, utilice con precaución con estos fármacos y monitoree sus niveles. Aumenta la concentración de warfarina. Monitoree el INR. Aumenta el diazepam, la reducción de la dosis indicada puede ser necesaria. La dexametasona sistémica reduce la concentración de ETV, use con precaución o utilice medicamentos esteroideos alternativos. Los niveles de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus disminuyen, monitoree sus niveles. Disminuye el ABC del sildenafil 57%, puede ser necesario aumentar la dosis del sildenafil en base a respuesta clínica. No hay datos con Alprazolam, se sugiere monitorizar su eficacia clínica.

Tabla 7C. Interacciones medicamentosas relevantes IP

MEDICAMENTO		ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMPRENAVIR (F-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVER (LPV/R)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
ANTIMICÓTICOS								
Itraconazol	Probablemente exista interacción bidireccional entre Itraconazol e IP. Monitorear toxicidad. Recomendación: no excederse de 200 mg/d de itraconazol.	Probablemente exista interacción bidireccional. Recomendación: no excederse de 200 mg/d de itraconazol.	Probablemente exista interacción bidireccional. Recomendación: no excederse de 200 mg/d de itraconazol.	Aumenta las concentraciones de IDV e itraconazol. Recomendación: no excederse de 200 mg/d de itraconazol.	Aumenta las concentraciones de itraconazol. Considerar no utilizar dosis mayores de 200 mg/d y vigilar efectos adversos.	Se ha observado interacción bidireccional. La dosis de itraconazol no está establecida pero se autorizan dosis bajas.	Probablemente exista interacción bidireccional. No exceda dosis de 200 mg/d de itraconazol.	
Ketoconazol	No es necesario modificar las dosis para esquemas no reforzados. Evite dosis mayores de 200 mg/ día cuando se coadministra con RTV.	Aumenta el ABC de DRV 42% e incrementa la del azol 3 veces. Use con precaución y no exceda dosis de 200mg/día de ketoconazol.	Aumenta APV 31% y ketoconazol 44%. No exceder 400 mg/día en esquemas sin RTV y no más de 200 mg/día con RTV.	Aumenta 68% la concentración del IDV, lo que amerita ajuste de dosis aun en esquemas sin RTV. Evite la coadministración.	Disminuye LPV en un 15% la Cmin y aumenta en 204% al ketoconazol. Use con precaución y no exceda dosis de 200mg/día de ketoconazol.	Probable interacción bidireccional. Aumenta SQV 190% el ABC. Evite dosis >200 mg/d.	Probablemente exista interacción bidireccional. No exceda dosis de 200 mg/día de ketoconazol.	

MEDICAMENTO		ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMPRENAVIR (F-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/IR)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
ANTIMICÓTICOS								
Voriconazol	Voriconazol disminuye el ABC en 39% con RTV 100 mg BID. No se recomienda su administración conjunta a no ser que los beneficios superen los riesgos.	El ABC de voriconazol disminuye 39% con RTV 100 mg BID. La coadministración no se recomienda a menos que el beneficio supere el riesgo.	El ABC de voriconazol disminuye 39% con RTV 100 mg BID. La coadministración no se recomienda a menos que el beneficio supere el riesgo.	No existen interacciones farmacológicas relevantes cuando se administra sin RTV.	El ABC del voriconazol disminuye 39% con RTV 100 mg BID. La coadministración no se recomienda a menos que el beneficio supere el riesgo.	El ABC de voriconazol disminuye 39% con RTV 100 mg BID. La coadministración no se recomienda a menos que el beneficio supere el riesgo.	El ABC de voriconazol disminuye 39% con RTV 100 mg BID. La coadministración no se recomienda a menos que el beneficio supere el riesgo. Se contraindica la administración de voriconazol junto con RTV 400 mg BID, ya que disminuye el ABC en un 82%	
ANTI MICOBACTERIALES								
Rifampicina	Disminuye considerablemente los niveles del ATV. No deben ser coadministrados.	Disminuye considerablemente los niveles del DRV. No deben ser coadministrados.	Disminuye considerablemente los niveles del F-APV. No deben ser coadministrados.	Disminuye considerablemente los niveles del IDV. No deben ser coadministrados.	Disminuye el ABC de LPV 75%. Se recomienda no coadministrar. Si el beneficio supera al riesgo se utilizan esquemas hiperforzados con RTV 300 mg BID adicionales pero existe un alto riesgo de hepatotoxicidad.	Disminuye los niveles de SQV con o sin RTV. Los esquemas hiperforzados generan un riesgo muy elevado de hepatotoxicidad. Se recomienda no coadministrar.	Disminuyen los niveles del IP. Se recomienda no coadministrar.	

MEDICAMENTO	ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMPRENAVIR (F-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/R)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
Rifabutin	Aumenta el ABC de rifabutin 2.5 veces. Disminuye rifabutin 150 mg cada tercer día ó 3 veces por semana	Aumenta el ABC de rifabutin. Reduzca la dosis de rifabutin a 150 mg cada tercer día ó 3 veces por semana.	No cambie la dosis de FPV, disminuya la de rifabutin a 150 mg/ cada tercer día o 3 veces por semana.	Los niveles de IDV disminuyen 32% y rifabutin aumenta 2 veces. Disminuya la dosis de rifabutin a 150 mg/ cada tercer día o 3 veces por semana y administre dosis estándar de IDV reforzado. En caso de IP no reforzado, utilizar rifabutin 150mg/d o 300mg 3 veces por semana.	Aumenta el ABC de rifabutin. La pauta de 150mg 3 veces por semana resultó en niveles inadecuados de rifabutin llevando a resistencia de tuberculosis a rifamicinas. Se recomienda monitorizar los niveles de rifabutin.	Disminuye SQV 40% y aumenta los niveles de rifabutin 4 veces. Si coadministra utilice esquemas de SQV/r e indique rifabutin 150 mg cada tercer día o 3 veces por semana.	El ABC de la rifabutin aumenta 2.9 veces. Disminuya la dosis de rifabutin a 150 mg/ cada tercer día o 3 veces por semana.
Clarithromicina	Aumenta los niveles de claritromicina 94%. Puede prolongar el segmento QT. Reduzca la dosis de claritromicina 50% o tx alterno (azitromicina).	El ABC de claritromicina aumenta 57%. Ajuste la dosis de claritromicina de acuerdo a la recomendación para insuficiencia renal moderada a grave.	Pudiera aumentar el ABC de APV 18%. Ajuste de acuerdo a función renal	Los niveles de claritromicina aumentan 53%. Ajuste de acuerdo a función renal.	El ABC de claritromicina aumenta 77%. Ajuste la dosis de claritromicina de acuerdo a la recomendación para insuficiencia renal moderada a grave.	Aumenta los niveles de claritromicina 45% y SQV 177%. Ajuste de acuerdo a función renal	Los niveles de TPV aumentan 66% y de claritromicina 19%. No se requiere ajuste en personas con función renal normal. Reduzca la dosis indicada de claritromicina al 50% con DepCr 30-60 ml/min y 75% con <30 ml/min.

MEDICAMENTO	ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMPRENAVIR (F-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/R)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
ANTICONCEPTIVOS ORALES							
Estrógenos y Progestágenos	Aumenta etinilestradiol 48% y el ABC de la noretindrona 110%. Los AO no deben contener más de 30mcg de etinilestradiol y no se han hecho estudios con <25mcg Recomendación: utilice la menor dosis efectiva o métodos alternativos. En presencia de ritonavir deben contener por lo menos 35 mcg de etinilestradiol.	Los niveles de etinilestradiol pueden disminuir con RTV. Utilice métodos alternativos.	Aumenta los niveles de etinilestradiol y noretindrona, disminuye los de APV 20%. No coadministre, utilice métodos alternativos.	Aumenta los niveles de etinilestradiol 24% y noretindrona 26%. No requiere ajustar la dosis. En presencia de ritonavir, utilice métodos alternativos o adicionales.	Los niveles de etinilestradiol disminuyen 42%. No coadministre, utilice métodos alternativos.	Disminuye los niveles de etinilestradiol; utilizar métodos alternativos o adicionales.	La Cmax y el ABC del etinilestradiol disminuyen aprox. 50%. Utilice métodos alternativos o adicionales.

MEDICAMENTO	ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMPRENAVIR (F-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/R)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
ANTICONVULSIVANTES							
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Puede disminuir ATV en forma sustancial. Monitore los niveles de anti-convulsivantes y la respuesta virológica. Considere fármacos alternativos y reforzar con RTV.	Aumentan los niveles de Carbamazepina, sin cambios de DRV. Monitorear la respuesta anti-convulsivante.	Puede disminuir ATV en forma sustancial. Monitore los niveles de anti-convulsivantes y la respuesta virológica. Considere fármacos alternativos y reforzar con RTV. No se recomienda ajuste de dosis en pautas de FPV/r.	Carbamazepina disminuye el ABC del IDV. Considere la prescripción de drogas alternativas, monitore al IDV o utilice con RTV.	Los niveles de carbamazepina aumentan con RTV, use con precaución. Monitore los anticonvulsivantes. La combinación con fenitoína reduce los niveles de LPV, RTV y fenitoína. No coadministrar carbamazepina, fenitoína o fenobarbital en pautas de LPV/r de una sola toma diaria.	Pueden disminuir drásticamente los niveles de SQV. Considere tratamientos alternativos, monitore SQV y anticonvulsivantes.	No hay información. Considere tratamientos alternativos, monitore los niveles de los anticonvulsivantes y del TPV.

MEDICAMENTO	ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMPRENAVIR (F-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/r)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
Acido valproico					Posible reducción de los niveles de acido valproico y aumento del ABC 75% de LPV/r. Monito- rizar los niveles y respuesta de acido valproico asi como toxicidad de LPV/r		
Lamotrigina					Disminuye el ABC de lamotrigina. LPV sin cambios. Titular dosis de lamotrigina de acuerdo a efec- to. Interacción similar es posi- ble con otros IPs reforzados.		

MEDICAMENTO	ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMIPRENAVIR (F-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/R)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
Metadona	No hay cambios en los niveles de metadona o ATV. En presencia de ATV/r disminuyen los niveles de metadona. Aumentar la dosis de metadona de ser necesario	No hay datos, sin embargo el RTV es un inductor conocido de la metadona. Vigile datos de síndrome de supresión e incrementa la dosis de metadona si es necesario.	Con el APV, los niveles de metadona disminuyen 13%, y la Cmin de APV 25%. Monitoree los niveles de metadona si es posible y ajuste las dosis de ser necesario para evitar el síndrome de abstinencia.	No hay cambios en los niveles de metadona con IDV no reforzado. En presencia de RTV ajustar la dosis de metadona de ser necesario.	Disminuye el ABC de Metadona 53%. Vigile datos de síndrome de supresión e incrementa la dosis de metadona si es necesario.	Disminuye el ABC de metadona 19%. No se requiere ajustar la dosis por lo general, pero habrá que ajustar metadona de ser necesario.	No hay información, es posible que sea necesario ajustar la dosis de metadona para reducir el riesgo de síndrome de supresión.
Alprazolam, diazepam		Es posible el aumento de los niveles de las benzodicepinas. RTV en pautas de 200 mg BID por 2 días, aumenta la vida media de alprazolam en un 200% y el ABC 248%. Considerar otras benzodicepinas como Lorazepam, oxazepam o temazepam.					

MEDICAMENTO	ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMPRENAVIR (F-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/R)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
Lorazepam, oxazepam, temazepam.		No hay mayores datos, pero el metabolismo de estas benzodicepinas no utiliza la vía CYP450, lo que disminuye las posibles interacciones con los IP.					
AGENTES HIPOLIPEMIANTES							
Atorvastatina	Aumenta considerablemente la concentración de atorvastatina. Utilice dosis bajas y vigile efectos adversos.	La respuesta a la atorvastatina con dosis de 10 mg QD+DRV/RTV es semejante a la de 40 mg QD sola. Utilice la menor dosis de atorvastatina y vigile estrechamente.	El ABC de atorvastatina aumenta 150%. Utilice dosis bajas y vigile efectos adversos.	Potencial aumento de los niveles de atorvastatina. Utilice la dosis bajas y vigile efectos adversos.	El ABC de la atorvastatina aumenta 5,88 veces. Utilice la menor dosis de atorvastatina y vigile estrechamente.	Los niveles de atorvastatina aumentan 450% con SQV/RTV.	Los niveles de atorvastatina aumentan 9 veces. Utilice la menor dosis de atorvastatina y vigile estrechamente.

MEDICAMENTO	ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMPRENAVIR (F-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/R)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
Simvastatina, Lovastatina	Se incrementan considerablemente los niveles de la estatina. Se contraindica la coadministración.	Potencial aumento considerable en los niveles de estas estatinas. Se contraindica la coadministración.	Potencial incremento considerable de los niveles de la estatina. Se contraindica la coadministración.	Potencial incremento considerable de los niveles de la estatina. Se contraindica la coadministración.	Potencial incremento considerable de los niveles de la estatina. Se contraindica la coadministración.	Potencial aumento considerable en los niveles de estas estatinas. Se contraindica la coadministración.	Potencial aumento considerable en los niveles de estas estatinas. Se contraindica la coadministración.
Pravastatina	No hay datos	Aumenta el ABC de la estatina 81%. Utilice la menor dosis de pravastatina y vigile estrechamente.	No hay datos	No hay datos	Aumenta el ABC de la pravastatina 33%, no es necesario ajustar la dosis.	Disminuye 50% los niveles de pravastatina cuando se administra SQV/RTV. No se requiere ajuste de la dosis, a menos que se decida de acuerdo a la respuesta lipídica.	No hay información.
Rosuvastatina	Aumenta el ABC de rosuvastatina 213%. Iniciar con las dosis más bajas o utilizar otros fármacos.	Posiblemente aumenten los niveles de rosuvastatina. Iniciar con las dosis más bajas y monitorizar o utilizar otros fármacos.	No hay cambios significativos y no requiere ajuste de dosis.	Posiblemente aumenten los niveles de rosuvastatina. Iniciar con las dosis más bajas y monitorizar o utilizar otros fármacos.	Rosuvastatina aumenta su ABC 108%. Iniciar con las dosis más bajas o utilizar otros fármacos.	Posiblemente aumenten los niveles de rosuvastatina. Iniciar con las dosis más bajas y monitorizar o utilizar otros fármacos.	Rosuvastatina aumenta su ABC 26%. Iniciar con las dosis más bajas o utilizar otros fármacos.

MEDICAMENTO	ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMPRENAVIR (F-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/R)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
MEDICAMENTOS PARA LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL							
Sildenafil	Puede aumentar los niveles de sildenafil. Inicie con dosis de 25 mg c/48 horas y vigile efectos adversos. Se contraindica el uso de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	El ABC de una dosis de sildenafil de 25 mg con DRV +RTV fue similar a una dosis de 100 mg sin los ARV. No exceda una dosis de 25 mg c 48 hr y monitorea efectos adversos. Se contraindica el uso de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	El ABC de sildenafil aumenta de 2 a 11 veces con APV. Inicie con dosis de 25 mg c/48 horas y vigile efectos adversos. Se contraindica el uso de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	Aumenta 3 veces el ABC de sildenafil. Inicie con dosis de 25 mg c/48 horas y vigile efectos adversos. Se contraindica el uso de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	Aumenta el ABC del sildenafil 11 veces. No exceda 25 mg c/48hr y vigile efectos adversos. Se contraindica el uso de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	El ABC de sildenafil aumenta 2 veces. No exceda 25 mg c/48hr y vigile efectos adversos. Se contraindica el uso de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	La coadministración podría incrementar considerablemente el ABC de sildenafil. No exceda 25 mg c/48hr y vigile efectos adversos. Se contraindica el uso de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

MEDICAMENTO	ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMPRENAVIR (F-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/R)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
Tadalafil	Aumento considerable de ABC y vida media para el Tadalafil. Inicie con dosis de 5 mg y no exceda los 10 mg c 72 hr.	No existe información, pero la administración concomitante pudiera asociarse a elevaciones considerables en el ABC de tadalafil y su vida media. No exceda una dosis de 10 mg c 72 hr.	No hay datos, pero FPV podría aumentar considerable el ABC de Tadalafil. Inicie con dosis de 5 mg y no exceda los 10 mg c 72 hr.	La administración concomitante pudiera asociarse a elevaciones considerables en el ABC de tadalafil y su vida media. No exceda una dosis de 10 mg c 72 hr.	Aumenta el ABC del tadalafil 124%. No exceda una dosis de 10 mg c 72 hr.	La administración concomitante pudiera asociarse a elevaciones considerables en el ABC de tadalafil y su vida media. No exceda una dosis de 10 mg c 72 hr.	La administración concomitante pudiera asociarse a elevaciones considerables en el ABC de tadalafil y su vida media. No exceda una dosis de 10 mg c 72 hr.
Vardenafil	No hay datos, pero podría aumentar considerablemente el ABC de vardenafil. Inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única cada 72 hr si el paciente recibe RTV.	No existe información, pero la administración concomitante pudiera asociarse a elevaciones considerables en el ABC de vardenafil. No exceda una dosis de 2.5 mg c 72 hr.	No hay datos, pero podría aumentar considerablemente el ABC de vardenafil. Inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única cada 72 hr si el paciente recibe RTV.	Incrementa el ABC de vardenafil 16 veces y las concentraciones de IDV no reforzados disminuyen 30%. Considere fármacos alternativos (sildenafil) o inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única cada 72 hr si el paciente recibe RTV.	Podría aumentar considerablemente el ABC de vardenafil. Inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única cada 72 hr.	Podría aumentar considerablemente el ABC de vardenafil. Inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única cada 72 hr.	Podría aumentar considerablemente el ABC de vardenafil. Inicie con dosis de 2.5mg y no exceda una dosis única cada 72 hr.

MEDICAMENTO	ATAZANAVIR (ATV)	DARUNAVIR (DRV)	FOSAMPRENAVIR (F-APV)	INDINAVIR (IDV)	LOPINAVIR (LPV/R)	SAQUINAVIR (SQV)	TIPRANAVIR (TPV)
MISCELANEOS	Los antiácidos disminuyen la absorción de ATV. Separe administración 2h antes o 1h después de los antiácidos. Los bloqueadores h2 disminuyen las concentraciones de ATV. No coadministre sin RTV y separe las dosis por 10-12h. Los inhibidores de la bomba de protones reducen los niveles del ATV y no se deben coadministrar en pacientes experimentados a IPs. En pacientes naive no debe exceder la dosis	El ABC de la paroxetina y sertralina disminuyen 39 y 49%, respectivamente. Los pacientes que inician con DRV/r deben ser evaluados estrechamente de los efectos antidepresivos. Los niveles de DRV no se alteran cuando se coadministra con omeprazol o ranitidina, pero con omeprazol o ranitidina, pero reducen los niveles del ATV y no se deben coadministrar en pacientes experimentados a IPs.	Los antiácidos reducen el ABC de APV 30%. Separe la administración. Evalúe la respuesta viral y administre con RTV. Esomeprazol no afecta las concentraciones de APV. Paroxetina disminuye ABC 55%. Monitorear de cerca la respuesta antidepresiva y titular la dosis de acuerdo a la respuesta clínica	El jugo de toronja reduce los niveles de IDV 26%. Monitorear la respuesta virológica. Más de 1 g/día de IDV 14% y reduce el ABC de vitamina C de IDV 14% y la Cmin 32%. Monitorear la respuesta virológica. El ABC de amiodipino aumenta 90%, vigile estrechamente.	Los niveles de lopinavir/r alteran cuando se coadministra con omeprazol o ranitidina. Disminuye el ABC de bupropión 57%. Ajustarlo de acuerdo a respuesta clínica. Aumentan los niveles de Bosentan 48 veces al día 4 y 5 veces al día 10.	La dexametasona disminuye los niveles de SQV. El jugo de toronja aumenta los niveles de SQV.	Reduce la concentración de abacavir de 35 a 44%. La concentración de zidovudina disminuye 31-43%. La loperamida disminuye 51% y la Cmin de TPV 26% cuando se coadministra. Con antiácidos TPV disminuye 30%. TPV debe ser administrado 2 hr antes o una hr después de estos agentes. Disminuyen las concentraciones de omeprazol y pudiera necesitarse un aumento en la dosis. Dosis de fluconazol >200

	equivalente de 20 mg/d omeprazol y deben administrarse al menos 12 h antes de ATVir. ATV aumenta el ABC de diltiazem 125%. Reduzca la dosis de éste fármaco al 50% y monitorea con EKG (misma recomendación con otros calcioantagonistas). ATV puede interferir con los metabolitos del irinotecan, evite la coadministración.					mg/día no se recomiendan con TPV. Las cápsulas de TPV contienen alcohol, evite el uso de metronidazol o disulfiram. Disminuye ABC de bupropión 46%. Ajustar de acuerdo a respuesta clínica.
--	--	--	--	--	--	---

Bosentan: En pacientes con RTV por más de 10 días, iniciar Bosentan con 62.5mg una vez al día o cada tercer día. En pacientes que reciben Bosentan y que requieran RTV, discontinuar Bosentan ≥ 36 horas antes del inicio de RTV y reiniciarlo 10 días después de haber iniciado RTV a la dosis de 62.5mg una vez al día o cada tercer día.

Digoxina: Aumentan los niveles de digoxina en presencia de RTV. Monitorizar sus niveles y disminuir la dosis de ser necesario.

Salmeterol: Aumentan los niveles de salmeterol en presencia de RTV. Se recomienda no coadministrar.

Dexametasona: Es posible que disminuyan los niveles de los IPs.

ABC = Área Bajo la Curva.

Tabla 7D. Interacciones de los IP con otros ARV

	ATAZANAVIR	DARUNAVIR	FOSAMPRE- NAVIR	INDINAVIR
ATAZANAVIR		Dosis: ATV 300 mg una vez al día + DRV 600 BID + RTV 100 mg BID	Aumenta C _{min} de f-APV 283% Datos insuficientes para indicar dosis	No coadministrar. Riesgo aditivo de ▲ en bilirrubinas
FOSAMPRENAVIR	Disminuye C _{min} ATZ 57% Datos insuficientes para indicar dosis			
INDINAVIR	No coadministrar. Riesgo aditivo de ▲ en bilirrubinas		Dosis: no han sido establecidas	
LOPINAVIR/r	▲ ATZ 238% con RTV 100 mg Dosis: ATV 300 mg una vez al día + LPV/r 400/100 BID	No deben coadministrarse porque las dosis no han sido establecidas	No deben coadministrarse porque las dosis no han sido establecidas	▲ IDV. Ajustar IDV 600 mg bid
NELFINAVIR	No hay datos		Los datos son insuficientes	IDV 1200 mg bid, NFV 1250 mg bid
RITONAVIR	ATZ/RTV 300/100 mg qd	DRV 600 mg + RTV 100 mg BID	▲ f-APV incrementa 400% con 200 mgRTV Dosis: FPV 1400 mg + RTV 100 ó 200 mg una vez al día; ó FPV 700 + RTV 100 mg BID	IDV/RTV 800/100 o 800/200 mg bid

LOPINAVIR/R	NELFINAVIR	RITONAVIR	SAQUINAVIR	TIPRANAVIR
▲ ATZ 238% con 100 mg RTV Dosis: ATV 300 mg una vez al día + LPV/r 400/100 BID	No hay datos	ATZ/RTV 300/100 mg qd	Datos insuficientes para indicar dosis.	
No deben coadministrar-se porque las dosis no han sido establecidas	Los datos son insuficientes	▲ F-APV 400% con 200 mg RTV Dosis: FPV 1400 mg + RTV 100 ó 200 mg una vez al día; ó FPV 700 + RTV 100 mg BID	Datos insuficientes para indicar dosis	Disminución de Cmin 55% de APV No deben coadministrarse.
▲ IDV. Dosis: IDV 600 mg bid + LPV/r 400/100 BID	Ajustar IDV 1200 mg bid, NFV 1250 mg bid	IDV/r 800/100 u 800/200 bid	▲ SQV 4-7 x. No hay recomendación cuanto al ajuste de dosis	No deben ser coadministrados porque las dosis no han sido establecidas.
	No hay datos con tabletas de LPV/r	coformulado	▲ SQV. Ajustar SQV 1000 mg bid + LPV/r 400/100 mg BID	ABC y Cmin de LPV disminuyen 55% y 70% No deben coadministrarse porque las dosis no han sido establecidas.
▼ LPV. No hay datos con tabletas de LPV/r		Las dosis no han sido establecidas	Ajustar SQV 1200 mg bid + NFV 1250 mg BID	No deben coadministrarse porque las dosis no han sido establecidas.
Coformulado	Las dosis no han sido establecidas		SQV/RTV 1000/100 mg bid	Incrementa 11 veces la ABC del TPV Dosis: TPV 500 mg + RTV 200 mg BID

	ATAZANAVIR	DARUNAVIR	FOSAMPRE-NAVIR	INDINAVIR
SAQUINAVIR	Los datos son insuficientes para indicar dosis	No deben coadministrarse porque las dosis no han sido establecidas	Datos insuficientes para indicar dosis.	▲ SQV 4-7x. Los datos son insuficientes para indicar dosis
EFAVIRENZ	▼ ATZ 74%. Ajuste: EFV estándar; ATZ/RTV 300/100 mg qd con alimentos	Disminuyen los niveles de DRV y aumentan los de EFV. Su significancia clínica es desconocida. Utilizar dosis habituales	▼ f-APV 74%. Ajuste: EFV estándar; f-APV/RTV 1400/300 mg qd o 700/100 mg bid	▼ IDV 31%. Ajuste: IDV/RTV 800/100-200 mg bid, EFV dosis habitual
NEVIRAPINA	Con ATV/r 300/100 qd, disminuye el ABC de ATV 42% y NVP aumenta 25%. No deben coadministrarse	Aumentan los niveles de ambos. Utilizar dosis habituales.	FPV/r 700/100 BID + NVP a dosis habituales.	▼ IDV 28%. Ajuste: IDV/RTV 800/100-200 mg bid. NVP dosis habitual
ETRAVIRINA	Aumentan los niveles de ETV y disminuyen los de ATV. No deben coadministrarse.	DRV sin cambios y disminución de los niveles de ETV. A pesar de esto, la eficacia y seguridad de la combinación ha sido establecida en ensayos clínicos. Utilizar dosis habituales.	Aumenta el ABC de APV 69%. No deben coadministrarse	Disminuyen los niveles de IDV. No deben coadministrarse.
TENOFOVIR	▼ ATZ. Ajuste ATZ/r 300/100 mg qd + TNF 300 mg qd	Aumenta ABC de TDF 22%. Se desconoce la significancia clínica.		

LOPINAVIR/R	NELFINAVIR	RITONAVIR	SAQUINAVIR	TIPRANAVIR
▲ SQV. SQV 1000 mg bid + LPV/r 400/100 mg BID.	NFV 1250 mg BID + SQV 1200 mg bid	SQV/RTV 1000/100 mg bid		Disminuye ABC y C _{min} de SQV 76% y 82%. No deben coadministrarse porque las dosis no han sido establecidas.
▼ LPV 40%. Ajuste: LPV/r 533/133 mg bid en solución oral ó 600/200 mg BID en tabletas, EFV dosis habitual	Aumenta el ABC de NFV 20%. No requiere ajuste	No requiere ajuste	▼ SQV 62%. Ajuste: SQV/RTV 1000/100 mg bid	Disminución no significativa de niveles de TPV. Utilizar dosis habituales.
▼ LPV 53%. Ajuste: LPV/R _{tv} 533/133 mg bid en solución oral ó 500/125 mg BID en tabletas, NVP habitual	Disminuye la C _{min} NFV 32%. Utilizar dosis habituales.	Dosis habitual	Disminuye SQV en 38%. Dosis: SQV/RTV 1000/100 mg bid, NVP habitual.	ABC y C _{min} de TPV disminuyen 9% y 12%, sin cambios significativos en NVP. Utilizar dosis habituales.
Disminuyen los niveles de ETV 30-45% comparable a la disminución con DRV/r. Utilizar dosis habituales.	No hay datos. No coadministrar.		Disminuye el ABC de ETV 33% comparable a la disminución con DRV/r. Utilizar dosis habituales.	ETV disminuye su ABC 76% y TPV aumenta 18%. No deben coadministrarse.
Disminuye LPV 15% y aumenta TDF 34%. Se desconoce la significancia clínica				

Tabla 7E. Interacciones de Maraviroc con otros medicamentos ARVs

Maraviroc	
Atazanavir (ATV)	Niveles: Con ATV sin ritonavir, MVC ↑ ABC 3.6v. Con ATV/r ↑ ABC 5v. Dosificación: Con ATV o ATV/r, 150 mg c/12 hs.
Darunavir (DRV)	Niveles: Con DRV/r, MVC ↑ ABC 4v. Dosificación: 150 mg c/12 hs.
Delavirdina (DLV)	Niveles: se desconocen, probablemente ↑ concentraciones de MVC. Dosificación: 150 mg c/12h
Efavirenz (EFV)	Niveles: MVC ↓ ABC 45%. Dosificación: 600 mg c/12 hs
Efavirenz+Lopinavir/r o Saquinavir/r (EFV+LPV/r o SQV/r)	Niveles: MVC ↑ ABC 2.5-5 v. Dosificación: 150 mg c/12hs
Etravirina (ETV)	Niveles: MVC ↓ ABC 53%, C _{máx} ↓ 60%. Dosificación: 600 mg c/12 hs.
Etravirina + Darunavir/r (ETV+DRV/r)	Niveles: MVC ↑ ABC 210 %, C _{máx} ↑ 77%. Dosificación: 150 mg c/12 hs.
Fosamprenavir (FPV)	Niveles: Se desconocen, probablemente ↑ concentraciones de MVC. Dosificación: 150 mg c/12 hs.
Indinavir (IDV)	Niveles: Se desconocen, probablemente ↑ concentraciones de MVC. Dosificación: 150 mg c/12 hs.
Lopinavir/r (LPV/r)	Niveles: MVC ↑ ABC 4v. Dosificación: 150 mg c/12 hs.
Nelfinavir (NFV)	Niveles: Se desconocen, posiblemente ↑ concentraciones de MVC. Dosificación: 150 mg c/12 hs.
Nevirapina (NVP)	Niveles: no hay cambios significativos. Dosificación: -300 mg c/12 hs en ausencia de IPs. -150 mg c/12 hs si se usan IPs (con excepción de TPV/r).
Ritonavir (RTV)	Niveles: Con RTV 100 mg c/12 hs, MVC ↑ ABC 2.6v. Dosificación: 150 mg c/12 hs.
Saquinavir (SQV)	Niveles: Con SQV/r, MVC ↑ ABC 9.8v. Dosificación: 150 mg c/12 hs.
Tipranavir (TPV)	Niveles: Con TPV/r no hay cambios significativos. Dosificación: 300 mg c/12 hs.

Tabla 7F. Interacciones Medicamentosas de Maraviroc y Raltegravir con otros fármacos.

Fármaco acompañante		Maraviroc
	Efecto en la concentración de MVC o en fármaco acompañante	Recomendación de dosis
ANTIFÚNGICOS		
Fluconazol Posaconazol	No hay datos	
Itraconazol	No hay datos Posiblemente ↑ niveles de MVC	MVC: 150 mg c/12 hs.
Ketoconazol	MVC ↑ ABC 5v.	MVC: 150 mg c/12 hs.
Voriconazol	No hay datos Posiblemente ↑ niveles de MVC	Considerar reducción de MVC a 150 mg c/12 hs.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamacepina Fenobarbital Fenitoina	No hay datos Posiblemente ↓ niveles de MVC	Si no es usado con un potente inhibidor de la CYP3A: MVC 600 mg c/12 hs, o bien, usar un anticonvulsivante alternativo.
ANTIFÍMICOS		
Claritromicina	No hay datos Posiblemente ↑ niveles de MVC	MVC: 150 mg c/12 hs.
Rifabutina	No hay datos Posiblemente ↓ niveles de MVC	Si no es usado con un potente inductor o inhibidor de la CYP3A: MVC 300 mg c/12 hs. Si es usado con un potente inhibidor de la CYP3A: MVC 150 mg c/12hs
Rifampicina	MVC ↓ ABC 64%	Si no es usado con un potente inhibidor de la CYP3A: MVC 600 mg c/12 hs. Si es usado con un potente inhibidor: 300 mg c/12 hs.
HERBOLARIOS		
Hierba de San Juan	No hay datos Posiblemente ↓ niveles de MVC	No se recomienda su coadministración
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Anticonceptivos orales	No hay efecto significativo	Es seguro usar en combinación
Fármaco acompañante		Raltegravir
	Efecto en la concentración de RAL o en fármaco acompañante	Recomendación de dosis
ANTIFÍMICOS		
Rifampicina	RAL ↓ ABC 40%, Cmin 61%.	Se desconoce la significancia clínica. Considerar el uso de Rifabutina como alternativa. Si se usa Rifampicina, monitorizar la eficacia del ARV.

Tabla 8. Esquemas Recomendados para inicio de ARV en personas sin tratamiento previo

	Eje	Tercer componente	Comentarios
Preferido	TDF/FTC/EFV Coformulado*		Debe preferirse la presentación co-formulada triple. Si no existe esta, indique los componentes por separado con coformulación de TDF+FTC y EFV y de ser posible cambie a la presentación co-formulada cuando exista la disponibilidad.
	TDF/FTC ¹ ó ABC/3TC ²	EFV	
Alternativos	TDF/FTC ¹ ó ABC/3TC ²	ATV/r	Seleccionar de acuerdo a diagrama de flujo sección 2.2.2.5
	TDF/FTC ¹ ó ABC/3TC ² ó ZDV/3TC ³	LPV/r	
	TDF/FTC ¹	NVP	
Situaciones específicas	TDF/FTC ó ABC/3TC ó ZDV/3TC	fAMP/r ó SQV/r	Revisar las indicaciones específicas de acuerdo al texto

¹ Contraindicaciones a TDF: insuficiencia renal crónica con depuración de creatinina <65 ml/min.

² ABC/3TC se ha asociado a mayor riesgo de falla virológica en pacientes con carga viral RNA de VIH >100,000 cop/mL.

³ Considérese en el tratamiento de mujeres embarazadas.

⁴ Evite la indicación de nevirapina en personas con hepatopatía crónica o en hombres con CD4 >400 cel/mm³ y mujeres >250 cel/mm³.

*Si no existe la presentación co-formulada al iniciar el tratamiento, indique los componentes por separado y cambie a la presentación co-formulada cuando exista la disponibilidad. En el caso de la tableta co-formulada de TDF+FTC+EFV de no existir esta presentación se debe preferir TDF+FTC co-formulado más EFV.

TDF: Tenofovir, FTC: Emtricitabina, EFV: Efavirenz, ABC: Abacavir, 3TC: Lamivudina, ZDV:

Zidovudina, ATV: Atazanavir LPV: Lopinavir, Famp: Fosamprenavir, SQV: Saquinavir. qd:

Administración y dosificación una vez al día, bid: Administración y dosificación 2 veces al día

Tabla 9. Características de los esquemas de ARV recomendados para inicio de tratamiento

Esquema	Potencia	Efectos Adversos	Facilidad de Administración	Interacción medicamentos	Potencial de Secuenciación	Barrera Genética	Costo (Precio Gobierno)
2 ITRAN + 1 ITRNN	++++	+ / +++&	++++	+	++	+	+
2 ITRAN + IP/r	++++	++ / ++++ ^a	++ / +++ ^b	+++ / ++++ ^c	+++	+++ / ++++	+++ / ++++

Cada una de las características evaluadas de menor a mayor (+ a +++)

^a ++ para ATZ/r y SQV/r y ++++ para f-APV/r y LPV/r

^b ++ para ATZ/r y LPV/r y +++ para las demás

^c +++ para todos y ++++ para ATZ/r

& NVP con mayores efectos secundarios que EFV.

Tabla 10. Características de las combinaciones de ITRAN en esquemas de inicio de tratamiento

Característica	TDF+FTC	ABC ^{***} +3TC	ZDV+3TC
Nº de cápsulas/día	1	2	2
Tolerancia GI	++++	++++	+++
Supresión de médula ósea	No	No	Sí
Potencial de Neuropatía	No	No	+
Potencial de Toxicidad mitocondrial	+	++	+++
Potencial de Nefrotoxicidad	++	No	No
Potencial de Hepatotoxicidad	No	No	+
Potencial de Hipersensibilidad	No	+	No
Potencial de secuenciación	++++	+++	++
Costos (precio gobierno)	+++	++	++

La magnitud de las características se expresan de menor a mayor (+ a ++++).

* Menos del 1% de frecuencia en población mexicana, por lo que no se recomienda determinación de HLA-B*5701 antes de inicio con abacavir.

“ Existen reportes recientes de mayor riesgo cardiovascular en pacientes con uso reciente de ABC+3TC y DDI+3TC.

Las combinaciones con ddC no se recomiendan por su menor potencia, su mayor toxicidad y su dificultad de administración.

No se recomienda el uso de combinaciones con ZDV-d4T, ddi-ddC, ddC-3TC, TDF-ABC, TDF-ddI, 3TC-FTC.

La combinación ddi+d4T no se recomienda en esquemas de inicio, dada su alta toxicidad mitocondrial

Tabla 11. Principales características del tercer componente del Esquema de Tratamiento Inicial

Tercer componente	Efectos adversos	Dislipidemia	Intolerancia GI	Tabletas tercer componente μ	Posibilidad secuenciación	Interacciones medicamentosas	Costo
EFV	++	++	+	1	+++**	+	++
NVP*	+++	+	+	2	***	++	+
ATZ/r	++	+	+/++	2	+++***	++++	++++
FPV/r	+++	++++	+++	4	+++***	+++	++++
LPV/r	+++	++++	++++	4	+++***	+++	+++
+SQV/r	++	+++	+/++	6	+++***	+++	+++

* La frecuencia de los efectos adversos a nivel hepático con nevirapina aumentan en hombres con CD4 >400 o en mujeres con >250 cel/mm3.

**Considerando la posibilidad de secuenciación con etravirina.

*** Considerando que no se ha reportado resistencia significativa en falla a primer esquema con IP reforzado en personas con apego adecuado.

El orden en que son presentados los esquemas es estrictamente alfabético y no de preferencia.

La magnitud de las características se expresan de menor a mayor (+ a ++++).

μ El número de cápsulas incluye a las de ritonavir cuando el esquema es reforzado.

Tabla 12. Secuenciación de neucleósidos ante falla al primer esquema de tratamiento ARV(CIII)

Esquema actual (en falla)	1ª opción	2ª opción
TDF + FTC ó 3TC	ZDV + ABC*	ddl + ABC */**
ABC + FTC ó 3TC	TDF + ZDV&	ZDV& + ddl
ZDV + FTC ó 3TC	TDF + ABC&	ABC& + ddl
En los usuarios con falla que están recibiendo una combinación de ITRAN, no recomendadas actualmente, se sugiere rescate con las siguientes alternativas:		
ddl+FTC ó 3TC	TDF&+ZDV	TDF&+ABC
ZDV+ddl	TDF+FTC	ABC+FTC ó 3TC
ZDV+ABC	TDF+FTC	ddl+FTC ó 3TC
ZDV+ddC	TDF+FTC ó 3TC	ABC+FTC ó 3TC
d4T+ABC	TDF+FTC ó 3TC	ddl+FTC ó 3TC
d4T+FTC ó 3TC	TDF+ABC	ABC+ddl
d4T+ddl	TDF+FTC ó 3TC	ABC+FTC ó 3TC

* En caso de intolerancia a ABC sustituir por ZDV o ddl.

& En caso de anemia por ZDV, daño renal o hipersensibilidad a abacavir, se recomienda consultar con CORESAR o grupo de expertos institucional.

** La eficacia de estas combinaciones no ha sido comprobada ampliamente en ensayos clínicos

Tabla 13. Secuenciación del tercer componente ante falla al primer esquema de tratamiento antirretroviral #

Esquema actual (en falla)	1ª opción	2ª opción
2 ITRAN + EFV o NVP	2 nuevos ITRAN* + LPV/r^	FPV/r
2 ITRAN + FPV/r#	TDF + EFV + LPV/r	Comité institucional
2 ITRAN + ATZ/r#	2 nuevos ITRAN* + LPV/r^	FPV/r
2 ITRAN + IDV/r ó SQV/r#	2 nuevos ITRAN* + LPV/r^	FPV/r
2 ITRAN + LPV/r#	Comité institucional	Comité institucional
ZDV– 3TC– ABC#	TDF + EFV + FPV/r ó LPV/r&	Comité institucional
Otras combinaciones de 3 o más ITRAN#	Comité institucional	Comité institucional

#En cualquier caso de falla a IPV/r no se debe secuenciar a un ITRNN ya que siendo su barrera genética mas limitada se facilita el desarrollo de resistencia. Si ya se uso en algun momento un ITRNN (EFV y/o NVP) y fallo nunca deben usarse nuevamente estos medicamentos. Cuando hay más de una opción por casilla, ésta se encuentra colocada en orden alfabético, NO en orden de preferencia.

* Seleccionados de acuerdo con la tabla 12

^ Se recomienda usar LPV/r en casos de falla tardía (tiempo prolongado en tratamiento con carga viral detectable), presencia de efectos colaterales que contraindiquen el uso de la primera opción, o cuentas de CD4 <100 células/mm3

+ ATZ/r por su menor barrera genética en relación a LP/r y fAMP/r solo debe ser recomendado cuando haya evidencia de una falla temprana y genotipo que corrobore la ausencia de resistencia cruzada entre nucleósidos.

• Comité inst si falla tardía.

• El uso de EFV añadido al esquema de nucleósidos e inhibidores de la proteasa se recomienda cuando el esquema de triple nucleósido ha fallado por tiempo prolongado (más de 6 meses) y, de ser posible, con el uso de ensayos de resistencia.

No se recomienda utilizar en estas situaciones un esquema subsecuente con no nucleósidos únicamente. La combinación de un inhibidor de la proteasa y un no nucleósido en esta situación es solo recomendable en casos de falla prolongada al esquema inicial y que se sospeche o se demuestre alta resistencia a los inhibidores de la transcriptasa análogos nucleósidos

Tabla 14. Seguimiento laboratorial de pacientes en TARV.

Estudios de laboratorio	Comentarios
Biometría hemática. completa	Realizar una vez al año o cada 6 meses si existe uso de ZDV o de alteración hematológica
Conteo de CD4+.	Cada 4-6 meses durante el seguimiento. Aumente la frecuencia si espera trastornos por el uso de drogas específicas o IO.
Carga viral RNA de VIH.	Cada 4-6 meses o más frecuentemente de requerirse para confirmar la eficacia del tratamiento después de iniciar el TARAA.
Creatinina, BUN, EGO y depuración calculada de Cr	Cada 4 meses en especial si se usan medicamentos nefrotóxicos como Tenofovir o IP/r
Electrolitos, ALT, AST, bilirrubinas, albúmina, fosfatasa alcalina.	Hacer anualmente o más frecuentemente si existen anormalidades.
Glucosa en ayuno y perfil de lípidos completo.	Cada 6 a 12 meses dependiendo de factores de riesgo para Diabetes y dislipidemia o uso de medicamentos asociados con alteraciones metabólicas. resultados normales.
Citología cervicouterina	A los 6 meses de iniciar TARAA y luego anualmente con resultados normales sin factores de riesgo para cáncer cervicouterino.
PPD	Positivo >5 mm induración. Repetir cada año después de iniciar TARAA si el estudio inicial fue negativo, o si el conteo de CD4+ aumenta a >200 cel/mm ³ .
Ag. sVHB, Ag e VHB, Ac. anticoreVHB, Ac. antiVHC	Realizar anualmente en sujetos con prácticas de alto riesgo.
VDRL o RPR	Anualmente en individuos sexualmente activos con resultado previo negativo, o cada 6 meses en sujetos con prácticas de alto riesgo.
IgG anti Toxoplasma	Solo repetir en caso de resultados negativos y datos clínicos sugestivos.
Tele de tórax	Búsqueda intencionada de nódulos pulmonares y alteraciones pleurales si existe sintomatología..

Tabla 15. Mutaciones Asociadas a Resistencia de ARV

ARV		Mutaciones Asociadas a Resistencia	
ITRAN			
D4T, ZDV		M41L, D67N, K70R, T215F/Y or K219Q	
ddI		L74V, K65R	
ABC		L74V, K65R	
TDF		K65R	
ddI, ABC, TDF		3 TAM (M41I, L210W, T215Y)	
Todos menos TDF		Q151M , asociada a una de las siguientes (A62V, V75I, F77L, F116Y)	
ITRNN			
EFV y NVP		≥ 1: K103N/S/T, V106A, V108I, Y181C/I, Y188C/L, G190A/S, P225H	
ETR		≥ 3 : L100I, K101E, V106A, V179D, Y181C, Y181I, Y188L, G190S, G190A, F227C	
IP			
NFV		D30N, L90M	
FPV		≥ 4: L10F/I/V, L33F, M36I, I47V, I54 A/L/I/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V, L90M	
IDV		M46I , V82A/F/S/T	
SQV		G48V, L90M	
ATV		I50L	
IDV		V82A/F/S/T	
RIV		V82A/F/S/T, I84V	
ATV		> 4 of L10F/I/V, K20I/M/R, L24I, L33F/I/V, M36I/L/V, M46I/L, G48V, I54L/V, L63P, A71I/T/V, G73A/C/S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M	
LPV/r		>5 of L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M36I/V, M46I/L, I47A/V, G48M/V, I50V, F53L, I54A/L/M/S/T/V, L63P, A71V, G73S, L76V, V82A/F/S/T, I84V, L90M.	
DRV		>3 of V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54I/M, G73S, L76V, I84V, L89V	
TPV		>7 of L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N88D, I84V.	
INHIBIDORES DE INTEGRASA			
RAL, EVG		N155H + (E92Q,V151I, T97A, G163R, L74M) Q148K/R/H + (G140S/A, E138K) Y143R/C + (L74A/I, E92Q, T97A, I203M, S230R)	

Leyenda: No detectable para Integrasa y Enfuvirtida

Tabla 16. Criterio genotípico de resistencia para ARV de nuevo ingreso

Tipranavir	>7 of L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N88D, I84V.
Darunavir	>3 of V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54I/M, G73S, L76V, I84V, L89V
Etravirina	>3 V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Tabla 17. Recomendaciones para el uso de los ensayos de resistencia a ARV

Situación	Recomendación	Utilidad
Infección Aguda	REALIZAR(AII)	Para determinar transmisión de cepas resistentes.
Infección Crónica	EVALUAR(BII)	Para determinar transmisión de cepas resistentes, en especial en situaciones de alta probabilidad
Embarazo	REALIZAR(AI)	Para guiar decisiones terapéuticas, de preferencia antes de inicio del tratamiento
Falla virológica en tratamiento	REALIZAR(AI)	Para guiar decisiones terapéuticas. En especial en pacientes con fallas múltiples.
Supresión virológica subóptima después de inicio TARV	EVALUAR(AII)	Para guiar decisiones terapéuticas ante la posibilidad de mal apego, resistencia transmitida,etc
Después de suspender tratamiento	NO REALIZAR(BI)	Subestimación de la presencia de mutaciones
Con cargas virales menores de 1,000 copias/ml.	NO REALIZAR(AI)	Insuficiente material genético para amplificar

Referencias

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1-166. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
2. Thompson M, Aberg J, Cahn P, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2010 Recommendations of the International AIDS Society USA Panel. *JAMA* 2010; 304 (3): 321-333.
3. Antiretroviral Therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a health public approach. World Health Organization 2010 revision. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html>
4. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*. 2003;138(8):620-626.
5. Severe P, Pape J, Fitzgerald DW. A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected patients with a CD4 T cell count of 200-350 cells/ml (CIPRAHT001). Paper presented at: 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 12-15, 2009; San Francisco, CA. Abstract H1230c.
6. Lodwick R, Porter K, Sabin C, Ledergerber B, Cozzi-Lepri A, Khaykin P, Mocroft A, Jacobson L, de Wit S, Phillips A, and Study Group on Death Rates at High CD4 Count in Antiretroviral Naïve Patients. Age- and Sex-specific Death Rates in ART-naïve Patients with CD4 Count above 350 cells/mm³ Compared with the General Population. Program and abstracts of the 15th Conference

on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Mass. Abstract 141.

7. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al; NAACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1815-1826.
8. HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIVinfected individuals. *AIDS*. 2010;24(1):123-137
9. Montaner J. Highly active antiretroviral therapy and HIV transmission. *Lancet*. 2006; 368:1647.
10. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5575.
11. Panel of the European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV adults in Europe. European AIDS Clinical Society. 2008; 6.
12. Barquera R, Zúñiga J, Hernández-Díaz R, et al. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol* 2008; 45(4):1171-8.
13. Villacorta P, Ruano R, Gallego C, et al. Quality of the antiretrovirals drug interactions database. *Med Clin* 2010; 134 (15): 678-83.
14. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354(3):251-160.

15. Arribas J, Pozniak A, Gallant J, et al. Three-year safety and efficacy of emtricitabine (FT)/tenofovir DF (TDF) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) in antiretroviral treatment-naïve patients. In: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia; 2007.
16. Gallant J, Pozniak A, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV through 96 weeks in antiretroviral treatment-naïve patients. In: XVI International AIDS Conference. Toronto, Canada; 2006.
17. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009;23(12):1547-1556.
18. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2230-2240.
19. Daar E, Tierney C, Fischl M, et al. ACTG 5202: final results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in treatment-naïve HIV-infected patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA: CROI; 2010. Abstract 59LB
20. Rey D, Hoen B, Chavanet P, et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):380-388.
21. Lapadula G, Costarelli S, Quiros-Roldan E, et al. Risk of early virological failure of once-daily tenofovir-emtricitabine plus twice-daily nevirapine in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1127-1129
22. Soriano V, Koppe S, Migrone H, et al. Prospective randomised comparison of nevirapine and atazanavir/ritonavir both combined with tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected patients: ARTEN Study week 48 results. 5th International AIDS So-

ciety Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa: International AIDS Society; 2008. Abstract LBPEB07.

23. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1: a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of HLA-B*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). In: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Sydney, Australia; 2007.
24. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010;201:318-330.
25. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2008;371:1417-1126.
26. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283-2296.
27. Concentrado studios ABC
28. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1038-1046.
29. Saag M, Cahn P, Raffi, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of emtricitabine QD with stavudine BID. In: Program and abstracts of the 42nd Interscience Congress on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego. Abstract LB-1.
30. Berenguer J, Ribera E, Domingo P, et al. Didanosine, lamivudine, and efavirenz vs zidovudine, lamivudine, and efavirenz, for initial

treatment of HIV infection: planned 24-week analysis of a prospective randomized non-inferiority clinical trial, GESIDA 39/03. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 504.

31. Campbell T, Smeaton L, De Grutolla V, et al. PEARLS (ACTG A5175): a multinational study of didanosine-EC, emtricitabine and atazanavir vs co-formulated zidovudine/lamivudine and efavirenz for initial treatment of HIV-1 infection. Program and abstracts of the 17th International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract THAB0404.
32. Smith C, Olsen C, Mocroft A, et al. The role of antiretroviral therapy in the incidence of pancreatitis in HIV-positive individuals in the EuroSIDA study. *AIDS*. 2008; 22(1):47-56.
33. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000;182(1):321-325.
34. Haubrich RH, Riddler S, DiRienzo G, et al. Metabolic Outcomes of ACTG 5142: A Prospective, Randomized, Phase III Trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. In: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, C.A.; 2007.
35. Gilliam BL, Sajadi MM, Amoroso A, Davis CE, Cleghorn FR, Redfield RR. Tenofovir and abacavir combination therapy: lessons learned from an urban clinic population. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21(4):240-246.
36. Robbins GK, Gruttola VD, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349(24):2293-2303.
37. Riddler S, Haubrich R, DiRienzo G, et al. Class Sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 358; 20: 2095-2106.
38. Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Meléndez P, et al. Prospective, randomized, open label trial of Efavirenz vs Lopinavir/Ritonavir in

HIV- treatment-naïve subjects with CD4+ <200 cell/mm³ in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(5):582-588.

39. Leth Fv, 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(9417):1253-1263.
40. Katime AE, Agudelo C, Garcia-Kishi Y et al. Risk factors related to darunavir, tipranavir and etravirine in Mexican patients failing to multiple antiretroviral (ARV) combinations. *Antiviral Therapy* 2011; 16(1): A136.
41. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 2006;20(5):711-718.
42. 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(26):2039-2046.
43. Murphy R, daSilva B, McMillan F. Seven year follow-up of a lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based regimen in antiretroviral (ARV)-naïve subjects. In: 10th European AIDS Conference. Dublin, Ireland; 2005.
44. Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J. Saquinavir/r (SQV/r) BiD versus lopinavir/r (LPV/r) BiD, plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD as initial therapy in HIV-1 infected patients: the GEMINI study. In: 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain; 2007.
45. Gathe JCJ, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004;18(11):1529-1537.
46. Eron JJ, Yeni P, Gathe JJ, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368(9534):476-482.

47. Leeuwen Rv, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003;17(7):987-999.
48. Ruane PJ, Lubner AD, Wire MB, et al. Plasma amprenavir pharmacokinetics and tolerability following administration of 1,400 milligrams of fosamprenavir once daily in combination with either 100 or 200 milligrams of zidovudine in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(2):560-565.
49. Gathe J, Da Silva B, Cohen DE, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *JAIDS*. 2009;15:474-481.
50. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009 Aug 24;23(13):1679-88
51. Clumeck N, Lunzen JV, Chiliade P, et al. ARTEMIS - Efficacy and Safety of Lopinavir (BID vs QD) and Darunavir (QD) in Antiretroviral-naïve Patients. In: 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain: The European AIDS Clinical Society (EACS) 2007.
52. Jeffrey L Lennox MD, Edwin DeJesus MD, Prof Adriano Lazzarin MD, Prof Richard B Pollard et. Al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, Volume 374, Issue 9692, Pages 796 - 806, 5 September 2009. STARTMRK investigators.
53. J Heera, P Ive, M Botes, and others. The MERIT study of maraviroc in antiretroviral-naïve patients with R5 HIV-1: 96-week results. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention (IAS 2009). July 19-22, 2009. Cape Town, South Africa. Abstract TuAb103. Deeks S, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 2000;181:946-953.
54. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Ruiz L, Clotet B, Loveday C, Kjaer J et

- al. Evolution of drug resistance in HIV infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS*. 2007;21(6):721-732.
- 55.Günthard HF, Wong JK, Spina CA, Ignacio C, Kwok S, Christopher C et al. Effect of influenza vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2000;181(2):522-531.
- 56.García-Gascó P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Vispo E et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, prevalence and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(3):699-704.
- 57.Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*. 2002;16(3):369-379.
- 58.Kantor R, Shafer RW, Follansbee S, Taylor J, Shilane D, Hurley L et al. Evolution of resistance to drugs in HIV-1 infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(11):1503-1511.
- 59.Grant, Philip M et. al .Antiviral Activity of Zidovudine and Tenofovir in the Presence of the K65R Mutation in Reverse transcriptase. American Society for Microbiology and/or the Listed Authors/Institutions. Stanford University 1 February 2010
- 60.Gianotti N, Seminari E, Fusetti G, Salpietro et al, Impact of a treatment including tenofovir plus didanosine on the selection of the 65R mutation in highly drug-experienced HIV-infected patients. *AIDS*. 2004 Nov 5;18(16):2205-8.
- 61.Bunupuradah^{1,2}, J. Ananworanich. Et al. Prevalence and predictors of efavirenz resistance in Thai HIV-infected adults failing first-line NNRTI-based regimens. the XVIII International AIDS Conference (AIDS 2010).
- 62.Jean-Michel Molina, Mounir Ait-Khaled, Roberto Rinaldi, Giovanni Penco et al. Fosamprenavir/ritonavir in advanced HIV disease (TRIAD): a randomized study of high-dose, dual-boosted or

standard dose fosamprenavir/ritonavir in HIV-1-infected patients with antiretroviral resistance. *Antimicrob. Chemother.* (2009) 64 (2): 398-410. doi: 10.1093/jac/dkp198 First published online: June 10, 2009.

63. Petersen ML, Wang Y, van der Laan MJ, et al Virologic efficacy of boosted double versus boosted single protease inhibitor therapy. *AIDS* 2007;21:1547-54.
64. Jacob P. Lalezari, M.D., Keith Henry, M.D., Mary O'Hearn, M.D. et al. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003;348:2175-85.
65. Roy T. Steigbigel, M.D., David A. Cooper, M.D., D.Sc., Princy N. Kumar, M.D et al. Raltegravir with Optimized Background Therapy for Resistant HIV-1 Infection *N Engl J Med* 2008; 359:339-354 July 24, 2008.
66. Jules Levin et al. Motivate 1 Study: Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy In Viremic, ART-Experienced Patients Infected With CCR5-Tropic HIV-1: 24-Week Results of Phase 2b/3 Studies. CROI Feb 27, 2007, Los Angeles.
67. El-Sadr W and SMART Study Group. Re-initiation of ART in the CD4+guided ART Interruption Group in the SMART Study Lowers Risk of Opportunistic disease or death. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Mass. Abstract 36.
68. Zolopa A, Andersen J, Komarow L, Sánchez A, Suckow C, Sanne I, Hogg E, Powderly W and ACTG A5164 Study Team.: Immediate vs. deferred ART in the Setting of Acute AIDS-related Opportunistic Infection: Final Results of a Randomized Strategy Trial, ACTG A5164. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Mass. Abstract 142.
69. Kuritzkes DR, Bassett RL, Hazelwood JD, et al. Rate of thymidine analogue resistance mutation accumulation with zidovudine- or stavudine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36:600-603.

- 70.Christine Katlama; Richard Haubrich; Jacob Lalezari; et al. Efficacy and Safety of Etravirine in Treatment-experienced, HIV-1 Patients: Pooled 48 Week Analysis of Two Randomized, Controlled Trials. *AIDS*. 2009;23(17):2289-2300.
- 71.Martinez-Cajas JL; Wainberg MA. Protease inhibitor resistance in HIV-infected patients: molecular and clinical perspectives. *Antiviral Res.* 2007; 76(3):203-21
- 72.Winslow DL. Replication capacity of HIV-1 in the presence of resistance-associated substitutions in protease. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(1):165-6
- 73.European HIV Drug Resistance Guidelines, 2009 update The European HIV Drug Resistance Guidelines Panel<http://regaweb.med.kuleuven.be/sites/default/files/publications/guidelines/2009Guidelines>
- 74.Soto-Ramirez LE, Rodriguez-Diaz R, Durán A, et al. Antiretroviral Resistance among HIV Type 1-Infected Women First Exposed to Antiretrovirals during Pregnancy: Plasma versus PBMCs. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24(6):797-804.
- 75.Montessori V, Press N, Harris M, et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. 2004 Canadian Medical Association Journal. 2004; 170(2):229-38.
- 76.Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW, Yip B, Wynhoven B, Woodward J, Brumme CJ, Mo T, Alexander CS, Montaner JS. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;191:339–347.
- 77.Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, Moss A. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001; 15:1181-3.
- 78.Paterson DL, Singh N. Adherence to protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001; 134: 625.
- 79.Arminio Monforte A, Cozzi LA, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. *AIDS* 2000;14:499-507.

80. Parienti JJ, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouze B, Verdon R. Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1311–1316.
81. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS* 2002; 16:1051–8.
82. Roberts KJ. Physician-patient relationships, patient satisfaction, and antiretroviral medication Adherence among HIV-infected adults attending a public health clinic. *AIDS Patient Care STDS* 2002; 16:43–50.
83. Wood E, Montaner JSG, Bangsberg DR, Tyndall MW, Strathdee SA, O'Shaughnessy MV and Hogg RS. Expanding access to antiretroviral therapy among marginalized populations in the developed world. *AIDS* 2003; 17: 2419–2427.
84. Kempainen JK, Levine R, Buffum M, Holzemer W, Finley P, Jensen P. Antiretroviral adherence in persons with HIV/AIDS and severe mental illness. *J NervMentDis.* 2004; 192: 395–404.
85. Centro Nacional para la prevención y control del VIH/SIDA [CONASIDA homepage]. Precios de medicamentos antirretrovirales 2007 en pesos mexicanos; 2007. Secretaría de Salud site; [onescreen]. Available on line at: <http://www.salud.gob.mx/conasida/>. Accessed (20-07-2008).
86. Munsiff A, Byrne S, Kadakia H, Boyle B. Once daily HAART achieves more durable virologic suppression than twice daily HAART in an ambulatory clinic, urban cohort. Poster Exhibition: 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment: Abstract no. WePe12.2C14.
87. Munsiff A, Byrne S, Kadakia H, Boyle B. Once daily HAART achieves more durable virologic suppression than twice daily HAART in an ambulatory clinic, urban cohort. Poster Exhibition: 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment: Abstract no. WePe12.2C14.

- 88.Reynolds NR, Sun J, Nagaraja HN, Gifford AL, Wu AW, Chesney MA. Optimizing measurements of self-reported adherence with the ACTG adherence questionnaire: A cross protocol analysis.J AcquirImmuneDeficSyndr 2007; 46: 402-409.
- 89.Dunbar PJ, Madigan D, Grohskopf LA, Revere D, Woodward J, Minstrell J, Frick PA, Simoni JM, Hooton TM. A Two-way Messaging System to Enhance Antiretroviral Adherence. J Am Med Inform Assoc 2003;10(1):11-15.

Capítulo 3

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

En esta sección se abordarán aspectos del tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes en pubertad temprana (Tanner I y II); los adolescentes Tanner III y IV se abordan en el capítulo 2 junto con el tratamiento recomendado para adultos.

3.1 CRITERIOS PARA INICIO DE TRATAMIENTO ARV EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

El tratamiento de la infección por el VIH en pediatría ha evolucionado desde que se diagnosticó el primer caso pediátrico en nuestro país en 1986¹ cuando el manejo era exclusivamente relacionado a las complicaciones, preventivo y paliativo hasta llegar al manejo integral que incluye tratamiento altamente activo con al menos tres antirretrovirales lo cual se ha asociado a mayor supervivencia, disminución de las infecciones oportunistas, mejoría del crecimiento y función neurocognitiva así como de la calidad de vida de niños y adolescentes 2-15 no obstante, debe enfatizarse el hecho de que, en general, se tiene menos experiencia con el uso de diferentes ARV que en la población adulta

Antes del inicio del tratamiento ARV en el niño, se deben tomar en cuenta algunas consideraciones generales:

- A. Disponibilidad de la presentación que se requiera de acuerdo a la edad y características del paciente
- B. Identificar a la o las personas que serán responsables del cuidado del menor, ya que el principal mecanismo de transmisión es perinatal y frecuentemente uno o ambos padres están infectados con el VIH, por lo que se sugiere que intervenga en el manejo un familiar cercano
- C. Es importante que en todas las decisiones sobre el tratamiento, cuando sea posible, se involucre al menor, adecuando la información a su edad
- D. Discutir las opciones de tratamiento con los padres o tutores, explicándoles claramente la posibilidad de interacciones, efectos secundarios y elegir la combinación menos tóxica, aquella que además de tener el mayor efecto de supresión viral también brinde mejores posibilidades

de apego (número de tomas, sabor, efectos gastrointestinales).

- E. Al igual que en los adultos, es imprescindible la determinación de linfocitos CD4+ y CV. En niños menores de 5 años la cuenta absoluta de CD4+ tiende a variar mas con la edad que con el porcentaje por lo que este último es el parámetro utilizado para el seguimiento inmunológico, mientras que para niños mayores de 5 años se utiliza la cuenta absoluta de CD4+¹⁶⁻²¹. (A1)
- F. La determinación de linfocitos CD4+ tiene mayor valor pronóstico que la CV en el seguimiento de mayores de 12 meses, debido a que puede haber cifras muy elevadas de carga viral que no se correlacionan con el grado de daño al sistema inmune; incluso, a diferencia de los adultos, se logran niveles indetectables en un menor porcentaje en niños aún con TARA.
- G. Los problemas potenciales se deben tratar de resolver antes de iniciar el tratamiento (por ejemplo: definir la persona que cuidará al niño, responsabilizarse de la asistencia a las citas, enseñar al menor a deglutir tabletas o cápsulas, entre otros).
- H. La presencia de co-morbilidad como hepatitis B, Insuficiencia renal entre otras.
- I. Seleccionar el tratamiento de menor toxicidad, mayor apego y asegurarse de su disponibilidad.
- J. Efecto del medicamento inicial en las opciones futuras.

Después de considerar los puntos anteriores, para valorar la gravedad y el riesgo de progresión de la enfermedad se tomará en consideración la edad del paciente, estadio clínico (TABLA 18) , CD4+ (TABLA 19) y carga viral ^{6,17}.

3.2 Objetivos del tratamiento ARV

Clínicos:

- Disminuir la morbilidad y mortalidad relacionada al VIH
- Mejorar la calidad de vida (disminuir o evitar las hospitalizaciones, disminuir las infecciones oportunistas y otras complicaciones de infección por VIH, mejorar o mantener el desarrollo físico y la función neurocognitiva)

Inmunológicos:

- Preservar y restaurar el sistema inmune (incremento de linfocitos CD4+)

Viológico:

- Lo ideal es lograr una carga viral indetectable

El tratamiento de elección incluye al menos 3 antirretrovirales (ARV), de por lo menos 2 clases: 2 ITRAN + IP ó ITRNN.

3.3 CRITERIOS DE INICIO DEL ESQUEMA ARV (TABLA 20)

Las recomendaciones de cuando iniciar el tratamiento antirretroviral en niños han sido mas agresivas que en adultos por las siguientes consideraciones: se puede identificar el momento de la infección (la mayoría es por vía perinatal), la progresión de la enfermedad es mas rápida en niños que en adultos y los parámetros de laboratorio son menos predictivos del riesgo de la enfermedad (principalmente en niños pequeños)

- Menores de 12 meses
Se debe de iniciar tratamiento a todos los menores de 12 meses tan pronto se confirme el diagnóstico, independientemente del estadio clínico, inmunológico o virológico. (AI). Esta recomendación está basada en los resultados publicados de un estudio realizado en Sudáfrica (estudio CHER), en el cuál se demostró que iniciar TARAA en niños menores de 12 semanas, asintomáticos, con CD4+ > 25% tuvo una reducción del 75% en la mortalidad temprana comparado con un grupo de niños asintomáticos en los cuáles se difirió el tratamiento hasta que tuvieron criterios clínicos e inmunológicos¹⁸.
- Igual o mayores a un año de edad
Existen tres abordajes terapéuticos posibles:
 1. **Iniciar** tratamiento en las siguientes circunstancias:
 - Sintomatología: categoría C ó B (con excepción de un solo episodio de infección bacteriana grave o NIL), independientemente de la carga viral y CD4+19 (AI)
 - Nivel de la Subpoblación de linfocitos CD4+ <25% (1- <5 años) ó < 500 cel/mm³ (> 5 años de edad)^{16,17,21,23} independientemente de la carga viral y la sintomatología (AI)

- Asintomáticos o con Sintomatología leve ó moderada (categoría B: únicamente incluye pacientes con un episodio de infección bacteriana grave o NIL) y CD4+ >25% (1- <5 años) ó >500 cel/mm³ (> 5 años)^{16,22} y carga viral >100,000 copias/mL^{22,23,24} (BII)

2. Considerar o Diferir el tratamiento en las siguientes circunstancias: (CIII)

- Sintomatología leve o asintomáticos (categoría A o N) y
- Nivel de Subpoblación de linfocitos CD4+ : <5 años, >25%; > 5 años, >500 cel/mm³ y
- Carga viral <100,000 copias/mL

En estos casos es imprescindible un seguimiento clínico y determinación de CD4+ y carga viral cada tres a cuatro meses

Antes de iniciar el tratamiento ARV se recomienda realizar dos determinaciones de CV (extracciones diferentes de sangre) con intervalo de al menos una semana, lo ideal sería que no esté cursando con un proceso infeccioso agudo y sin aplicación de vacunas en el último mes.

3.4 ESQUEMA DE TRATAMIENTO INICIAL EN PEDIATRÍA

Al igual que en los adultos, el TARAA ofrece mayores probabilidades de preservar o restaurar la función inmune y de retardar la progresión de la enfermedad. (AI)²⁵⁻³¹

El tratamiento de elección incluye al menos tres ARV de dos diferentes grupos.

Los esquemas de tratamiento ARV en niños pueden ser clasificados en:

- Recomendados en menores de 3 años
- Recomendados en mayores de 3 años
- Alternativos
- No recomendados

Esquemas recomendados en menores de tres años de edad (Tabla 21)

En este grupo de edad existe poca información sobre farmacocinética de la mayoría de los IP e ITRNN, sin embargo últimamente ha surgido información relevante basada en ensayos clínicos. Con base en esta escasa información, se sugiere iniciar con alguna de las dos siguientes combinaciones:

1. Recomendado:

- Lopinavir-ritonavir + dos ITRAN (AI)

Nota: Lopinavir/ritonavir, no utilizar en menores de 2 semanas

Se recomienda nevirapina como esquema alternativo cuando el paciente presente efectos secundarios a lopinavir/r.

Si la madre recibió profilaxis o tratamiento durante el embarazo que incluyó nevirapina o el recién nacido recibió profilaxis con nevirapina no se recomienda que se utilice este medicamento como parte del esquema antirretroviral en el niño.

En un ensayo clínico y un reporte preliminar se presentaron datos comparando NVP vs LPV/r en niños de 2 a 36 meses de edad, se demostró superioridad de LPV/r sobre NVP con respecto a falla virológica/muerte y discontinuación del medicamento a las 24 semanas. Los resultados de incremento de CD4+/crecimiento fueron mayores para el grupo de NVP. (IMPAACT P1060).³²⁻³³

Esquemas recomendados en niños mayores de 3 años (Tabla 21)

IP ó ITRNN + dos ITRAN

Inhibidores de la proteasa:

1. Preferencia:

- Lopinavir/ritonavir (AI-II)³⁴⁻³⁹

2. Alternativo:

- Atazanavir/r (>6 años) (BII)⁴⁰
- Fosamprenavir/r (>6 años) (BII)⁴¹

3. Circunstancias especiales:

- Atazanavir sin refuerzo en adolescentes mayores de 13 años y 39 kg de peso, que no toleren ritonavir + 2 ITRAN
- Uso de tres ITRAN (ABC + ZDV + 3TC)

NO se recomienda la combinación de dos inhibidores de la proteasa en dosis completa por carecer de la dosis apropiada en pediatría, así como combinaciones con Tipranavir, Darunavir para el esquema inicial.

ITRNN:

Los esquemas anteriores siguen siendo recomendados de primera elección, pero también se puede utilizar un esquema que incluye al ITRNN Efavirenz en combinación con dos ITRAN en mayores de 3 años de edad. El objetivo es preservar los IP para el tratamiento futuro del menor.

En estudios realizados en niños, el efavirenz en combinación con 2 ITRAN o con un ITRAN y un IP ha mostrado resultados comparables a los de los adultos. La dosis y los efectos adversos de efavirenz para menores de 3 años no ha sido establecida por lo que en ellos no se recomienda su uso (BII).⁴²⁻⁵²

Nevirapina puede ser utilizado como alternativa, en un estudio en niños, la eficacia virológica fue similar en los pacientes que se trataron con efavirenz o nevirapina, con carga viral menor a 50 copias/ml a las 48 semanas en 56% de los que recibieron nevirapina versus 62% de los que recibieron efavirenz. En niños no hay evidencia de toxicidad hepática elevada atribuida al uso de nevirapina, pero si se ha demostrado mayor susceptibilidad de los niños a la hipersensibilidad cutánea.(BII)⁵³⁻⁵⁶

ITRAN: como fármacos acompañantes de IP e ITRNN.

1. Las combinaciones recomendadas son:

- ABC + 3TC o FTC
- ZDV + 3TC o FTC
- ddl + FTC
- TDF + 3TC o FTC queda reservada a adolescentes mayores de 12 años y con Tanner IV ó V.

La combinación con mayor experiencia y seguridad en pediatría es AZT+3TC, sin embargo en estudio comparativo y aleatorizado entre esta última combinación con ABC+3TC, se observó un mayor porcentaje de pacientes con CV bajo límite de detección, en pacientes que recibieron la combinación ABC+3TC.

2. Las combinaciones alternativas:

- ZDV + ABC
- ZDV + ddl
- D4T + 3TC
- D4T + FTC

Esquemas alternativos en niños

Con estos esquemas existe evidencia clínica de supresión de la replicación viral, pero:

1. La duración de esta respuesta es menor que con los esquemas recomendados o no está bien definida
2. La eficacia no supera la toxicidad potencial o
3. La experiencia en niños es limitada:
 - ABC + ZDV + 3TC

Esquemas no recomendados

Existe evidencia en contra de su uso debido a respuesta subóptima, mayor riesgo de toxicidad y/o de interacciones medicamentosas indeseables:

- A. Cualquier monoterapia
- B. Esquema de 2 ITRAN

1. Las siguientes combinaciones:
 - FTC+3TC
 - d4T + ZDV
 - d4T + ddl
 - Esquemas con triple ITRAN**: TDF+ABC+3TC ó FTC; TDF+ddl+3TC ó FTC
 - Atazanavir mas indinavir
 - En las siguientes condiciones:
 - EFV en adolescentes sexualmente activas o en el primer trimestre del embarazo
 - 1NVP en adolescentes mujeres con CD4+ >250 ó en hombres con CD4+ >400 copias/ml
 - IP sin reforzar con ritonavir, produce una supresión de la replicación viral parcial y de corta duración, su eficacia es menor y presenta un alto riesgo de progresión y falla terapéutica.

** Presenta baja potencia virológica.

En las Tablas 22 y 23 pueden consultarse los fármacos antirretrovirales aprobados para uso pediátrico, sus presentaciones y dosis recomendadas y efectos secundarios más comunes.

3.5 CRITERIOS DE CAMBIO DE TRATAMIENTO POR FALLA TERAPÉUTICA EN NIÑOS

Hay situaciones en las cuales el tratamiento ARV inicial que está recibiendo un niño presenta evidencia de falla o toxicidad, ante esta situación es importante considerar las siguientes recomendaciones para el cambio de tratamiento ARV.

Debe documentarse la falla lo más pronto posible debido a que el mismo esquema favorece el desarrollo de resistencia cruzada y disminuye la posibilidad de respuesta de un esquema de rescate.

Cuándo realizar cambio de la terapia ARV

Las siguientes tres razones justifican el cambio de la terapia ARV:

1. Falla terapéutica

Evidencia de progresión de la enfermedad basada en cualquiera de los siguientes parámetros virológicos, inmunológicos y/o clínicos.

A. Criterios de falla virológica

- En los niños con tratamiento con dos ITRAN + un IP, una reducción en la CV menor de 1.0 log₁₀ de las 8 a las 12 semanas de tratamiento.
- CV con mas de 200 copias/ml detectable después de seis meses de tratamiento. O utilizando pruebas mas sensibles continua detectándose a lo largo de 12 meses de tratamiento.
- No obstante, la indetectabilidad en el menor es difícil, por lo que descensos sostenidos iguales o mayores a 1.5 log₁₀ aun con CV detectable pueden considerarse como una respuesta adecuada.
- No alcanzar niveles indetectables de CV no debe ser criterio único para decidir un cambio de tratamiento.
- Detección repetida de CV mas de 200 copias /ml en niños que habían alcanzado niveles indetectables en respuesta a la terapia ARV.
- Un incremento reproducible en por lo menos dos determinaciones de la CV en niños que lograron descensos sostenidos de ésta; incremento de más de tres veces (>0.5 log) en niños mayores de dos años de edad, y de más de cinco veces (>0.7 log) en niños menores de dos años.

B. Criterios de falla inmunológica

- Respuesta inmunológica incompleta. Incapacidad de los niños con inmunosupresión severa (CD4 menos de 15%) para incrementar el porcentaje de células CD4 en al menos 5% por encima del basal, o incremento de al menos 50 células por mm³ en niños mayores de 5 años, al año de haber iniciado la terapia.
- Declinación inmunológica. Disminución sostenida mayor o igual de 5% de CD4 a cualquier edad o disminución de la cuenta de CD4 por debajo de la basal en niños mayores de 5 años.

C. Criterios de falla clínica

- Enfermedades severas o recurrentes. Recurrencia o persistencia de una condición definitoria de sida u otras infecciones severas.
- Falla para crecer a pesar de un aporte nutricional adecuado y sin otra causa aparente.
- Deterioro en el neurodesarrollo. Persistencia o progresión del deterioro en pruebas repetidas que demuestren la presencia de dos o más de los siguientes hallazgos: falla en el crecimiento del cerebro, declinación de la función cognitiva documentada por pruebas psicométricas o disfunción motora clínica. En tales casos, el nuevo esquema de tratamiento debe incluir al menos un ARV con penetración sustancial al SNC (por ejemplo, ZDV o NVP).

2. Falla en el apego o adherencia al tratamiento

Se define como falla en el apego aquella situación que por falta de la toma de los medicamentos ARV condiciona una falla terapéutica. Es importante definir las causas primarias:

A. Poca aceptación del niño y/o de la madre, ya sea por mal sabor del medicamento, demasiadas dosis, presentaciones inadecuadas o intolerancia del menor (manifestado por vómito, diarrea o dolor abdominal).

B. Falta de conciencia del familiar responsable de la importancia de la toma cumplida de los ARV.

En estos casos, antes de considerar el cambio de tratamiento deben emplearse todos los recursos disponibles para mejorar el apego; apoyo psicológico y social tanto al niño como a la familia. La probabilidad de falla en el apego a un segundo esquema en estos casos es muy alta.

3. Toxicidad

Es aquella condición en la que el menor presenta una de las siguientes situaciones:

- A. Un evento o reacción a uno o varios de los medicamentos y que pone en peligro su vida, por ejemplo: hepatitis o pancreatitis aguda, reacción anafiláctica.
- B. Alteraciones en algunos estudios de laboratorio (entre los más comunes: anemia, neutropenia, plaquetopenia; elevación de las transaminasas, bilirrubinas y de los lípidos).

Cada caso se debe individualizar y establecer en lo posible la relación causa-efecto, así como el riesgo-beneficio del medicamento sospechoso

3.6 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO POR FALLA TERAPÉUTICA EN NIÑOS

Es importante enfatizar que las probabilidades de respuesta a largo plazo se reducen a partir de un segundo esquema en caso de falla terapéutica. La decisión de cambio de esquema ARV en caso de falla terapéutica requiere de una evaluación integral que incluye el apego al tratamiento, interacciones medicamentosas o con alimentos y valoración de la potencia y toxicidad del esquema en falla^(57,58).

En el grupo pediátrico existe mayor riesgo de desarrollar resistencia a los ARV por varias razones:

- Los niños tienen cargas virales más elevadas que los adultos, por lo que la respuesta al tratamiento es más lenta
- Limitación en las formulaciones pediátricas
- Dependen de un adulto para la administración de los medicamentos
- Adolescencia “per se”
- Personal de salud con escasa experiencia en el manejo de este grupo de pacientes

3.6.1 Escenarios de cambio de tratamiento

- 1. En caso de toxicidad o intolerancia a uno de los ARV
 - Deben eliminarse del esquema aquellos ARV que se ha demostrado son los causantes de la intolerancia o toxicidad y ser sustituidos por ARV con diferentes reacciones adversas.

2. En caso de falla terapéutica

- Investigar a fondo la posibilidad de falla en el apego como la causa del fracaso terapéutico.
- Valorar el historial de antirretrovirales.
- Considerar las interacciones medicamentosas.
- Lo ideal sería tener un ensayo de resistencia realizado durante la terapia en falla o máximo 4 semanas después de haberla suspendido. Así mismo se deben de analizar todos los genotipos previos⁽⁵⁹⁾.
- El nuevo régimen debe incluir idealmente tres y por lo menos dos ARV completamente activos y que no estén incluidos en el esquema anterior.
- El esquema debe incluir mínimo tres ARV de dos grupos diferentes.

3.6.2 Consideraciones importantes para el cambio de tratamiento

- Tratar de identificar y corregir la causa del fallo.
- El objetivo del tratamiento es lograr una CV plasmática <50 copias/ml.
- Idealmente se deben cambiar los dos ITRAN, sin embargo en caso de deterioro neurológico, cuando sea posible, continuar con ZDV por su buena penetración al SNC, siendo otras posibilidades ABC, d4T y 3TC ⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾.
- En caso de falla a un esquema inicial que contenía 3TC puede considerarse seguir empleando este fármaco ya que la presencia de la mutación M184V puede reducir la capacidad de replicación viral y puede inducir a un cierto grado de resensibilización a AZT o TDF, aunque esto se basa en datos obtenidos en adultos, sin embargo idealmente se sugiere cambiar 3TC del esquema^(62, 63)(BII).
- La falla a un esquema basado en ITRNN con frecuencia es el resultado de resistencia al mismo fármaco debido a su baja barrera genética.
- En caso de falla a un ITRNN no debe utilizarse otro del mismo grupo, excepto etravirina que puede ser activo en presencia de un número limitado de mutaciones que confieren resistencia a NVP y/o EFV, sin embargo, la experiencia en pediatría es limitada ya que los ensayos clínicos están en curso ⁽⁶⁴⁾ (CII).
- En caso de falla a un IP se recomienda cambiar a 1 ITRNN. En caso de recibir 3 ITRAN, se recomienda el cambio a un esquema de dos ITRAN más un ITRNN ó un IPr (CII).
- En ocasiones es posible reintroducir medicamentos previamente

prescritos que eran poco tolerados originalmente o en los que la adherencia era mala, si no se ha desarrollado resistencia (comprobado por genotipo) y las razones subyacentes fueron resueltas⁽⁶⁵⁾ (CII).

- En caso de falla al tratamiento se recomienda consultar a un centro de atención especializada, y si se sospecha o se identifica multiresistencia derivarlo al mismo para su manejo.

3.6.3 ESQUEMAS RECOMENDADOS EN FALLA AL PRIMER ESQUEMA

Los esquemas recomendados en caso de falla terapéutica al primer esquema en población pediátrica se encuentran en la tabla 24, mientras que en la tabla 25 se recomienda el cambio específico de nucleósidos.

3.6.4 Esquemas recomendados en pacientes pediátricos con falla a múltiples esquemas antirretrovirales

Dado que la llave para el éxito de los esquemas en pacientes multitratados es el número de medicamentos activos, se debe de intentar contar con el mayor número de medicamentos activos.

A. De clases ya conocidas

- Inhibidores de proteasa: Darunavir y Tipranavir
- Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos: Etravirina

B. De clases nuevas:

- Inhibidores de integrasa: Raltegravir
- Inhibidores de CCR5: Maraviroc
- Inhibidores de Fusión: Enfuvirtida

Para la prescripción de medicamentos ARVs de las clases antes mencionadas será necesaria su autorización por el Comité Institucional.

En relación a nuevos ARV:

- El uso de un inhibidor de CCR5 como Maraviroc y un inhibidor de integrasa como Raltegravir están aprobados para adolescentes mayores de 16 años con falla a varios medicamentos⁽⁶⁴⁾.
- Actualmente existe un estudio en fase I/II en niños de 6-18 años de edad, para evaluar la seguridad y tolerabilidad de raltegravir (IMPAACT P1066)⁽⁶⁶⁾(BII).
- Considerar DRV/rtv en mayores de 6 años, cuando hay mutacio-

nes de resistencia frente a IP o no hay suficientes fármacos activos^(67,68) (BII).

- Tipranavir, su uso está autorizado para niños a partir de los 2 años de edad, potenciado con ritonavir⁽⁶⁹⁾(BII).
- Etravirina aún no ha sido aprobada por la FDA para su uso en niños.⁽⁷⁰⁾, aunque existen estudios en niños entre 6 y 17 años de edad. (CII).
- Está aprobado el uso de enfuvirtide T-20 (inhibidor de fusión) para pacientes multitratados en niños mayores de 6 años. Se debe considerar este agente como una opción al diseñar un nuevo régimen en los pacientes pediátricos que han tenido falla terapéutica a múltiples clases de medicamentos antirretrovirales. Se recomienda utilizar cuando hay otros 2 ARV activos.^(71,72) (CII).
- En pacientes con resistencia múltiple se debe de introducir al menos dos agentes completamente activos considerando la disponibilidad y el uso futuro de nuevos fármacos (AII).
- No se recomienda en niños la combinación de 4 o más fármacos (Mega-TARGA) que incluyan la asociación de varios IP por la falta de adherencia y la posibilidad de interacciones importantes⁽⁷³⁾.
- Tener en consideración opciones futuras de tratamientos.

Tabla 18. Clasificación clínica para la infección por el VIH en pediatría (menores de 13 Años) CDC 1994⁶

Categoría	Criterios
Categoría N Asintomáticos	Niños sin signos o síntomas que se consideren secundarios a la infección por el VIH o que presenten únicamente una de las condiciones enunciadas en la categoría A
Categoría A Sintomatología leve	Niños con dos o más de las siguientes condiciones, pero sin ninguna de las consideradas en las categorías B y C: - Linfadenopatías (≥ 0.5 cm en más de dos sitios) - Hepatomegalia - Esplenomegalia - Dermatitis - Parotiditis - Infección respiratoria superior persistente o recurrente (sinusitis u otitis media)
Categoría B Sintomatología moderada	Niños que cursan con sintomatología atribuible al VIH diferente a la categoría A o C, ejemplos de esta categoría: - Anemia (Hgb < 8 mg/dL), neutropenia ($< 1,000$ cel/mm³) o trombocitopenia ($< 100,000$ cel/mm³) que persisten más o igual a 30 días - Un episodio de meningitis bacteriana, neumonía o sepsis - Candidosis orofaríngea, mayores de 6 meses, persiste > 2 meses - Miocardiopatía - Infección por CMV que inicia < 1 mes de edad - Diarrea recurrente o crónica - Hepatitis - Estomatitis recurrente por virus del herpes simplex (VHS), más de dos episodios en un año - Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS de inicio antes del primer mes de edad - Herpes zoster que incluye más de un dermatoma, o dos o más episodios - Leiomiomasarcoma - Neumonía intersticial linfoidea o complejo de hiperplasia linfoidea pulmonar - Nefropatía - Nocardiosis - Fiebre de al menos un mes - Toxoplasmosis que inicia antes de un mes de edad - Varicela complicada o diseminada

Categoría	Criterios
Categoría C Sintomatología grave	Niños con alguna de las condiciones enunciadas en la definición de caso de SIDA de 1987 (se mencionan a continuación) con la excepción de neumonía intersticial linfoidea que está en la categoría B - Infección bacteriana grave, múltiple o recurrente (al menos dos infecciones confirmadas con cultivo en un periodo de dos años): septicemia, neumonía, meningitis, infección en hueso o articulaciones y abscesos de algún órgano interno o cavidad del cuerpo (excluir: otitis media, piel superficial ó abscesos de mucosas e infecciones relacionadas con catéteres) - Candidosis esofágica o pulmonar (bronquio, tráquea, pulmones) - Coccidioidomicosis diseminada (en sitio diferente o en adición al pulmonar, cervical o nódulos linfáticos hiliares) - Criptococosis extrapulmonar - Criptosporidiosis o isosporidiosis con diarrea que persista por más de un mes - Enfermedad por CMV que inicia después del primer mes de vida, en un sitio diferente del bazo, hígado o ganglios linfáticos - Encefalopatía - Infección por VHS con úlceras mucocutáneas que persistan más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis en niños mayores de un mes de edad - Histoplasmosis diseminada en un sitio diferente o además de pulmones, nódulos linfáticos hiliares o cervicales. - Sarcoma de Kaposi - Linfoma primario en el cerebro - Linfoma de Burkitt, ó inmunoblástico, ó de células grandes, de células B o de fenotipo inmunológico desconocido - Enfermedad diseminada o extrapulmonar por Mycobacterium tuberculosis - Otras micobacteriosis o especies no identificadas, diseminadas (en un sitio diferente o además de pulmones,piel, nódulos linfáticos hiliares o cervicales) - Complejo Mycobacterium avium ó Mycobacterium kansaii, diseminada ((en un sitio diferente o además de pulmones,piel, nódulos linfáticos hiliares o cervicales) - Neumonía por Pneumocystis jiroveci - Leucoencefalopatía multifocal progresiva - Septicemia recurrente por Salmonella no typhi - Toxoplasmosis cerebral en mayores de un mes de edad - Síndrome de desgaste en ausencia de una enfermedad concurrente que sea diferente a la infección por el VIH

Tabla 19. Categorías inmunológicas en pacientes pediátricos basadas en linfocitos CD4+

Categorías	<12 MESES		1 A 5 AÑOS		6 A 12 AÑOS	
	Nº/ml	(%)	Nº/ml	(%)	Nº/ml	(%)
1 Sin evidencia de supresión	≥1500	(≥25)	≥1,000	(≥25)	≥500	(≥25)
2 Supresión moderada	750-1,499	(15 -24)	500-999	(15-24)	200-499	(15-24)
3 Supresión grave	<750	(<15)	<500	(<15)	<200	(<15)

Tabla 20. Recomendaciones para el inicio del tratamiento ARV en pediatría

Edad	Categoría clínica	Categoría inmunológica	Carga Viral copias/ml	Recomendaciones
< 12 meses	Independiente del resultado	Independiente del resultado	Independiente del resultado	Iniciar ARV
≥ 12 meses	C o B*	Independiente del resultado	Independiente del resultado	Iniciar ARV
	Independiente del resultado	< 25% (1 a < 5 años) < 500 cel/mm3 (≥5 años)	Independiente del resultado	
	N ó A ó B**	≥ 25% (1 a < 5 años) ≥ 500 cel/mm3 (>5 años)	>100,000copias/mL	Iniciar ARV
	A o N	>25% (< 5 años) ≥ 500 cel/mm3 (≥ 5 años)	<100,000copias/mL	Considerar el inicio de ARV Seguimiento clínico y CD4+ y CV cada 3-4 meses , ver texto

* Con excepción de los pacientes que cursen con un solo episodio de infección bacteriana grave o NIL

** Incluye solamente un episodio de infección bacteriana grave o NIL.

Tabla 21. Esquemas recomendados para el tratamiento ARV inicial en niños con infección por el VIH

ESQUEMAS RECOMENDADOS EN NIÑOS <3 AÑOS
Preferido LPV/r + 2 ITRAN (AI) , niños >2 semanas (posnatal) y >42 sem de edad postmenstrual Alternativo NVP + 2 ITRAN (no exposición materna a profilaxis con NVP) (BII)
ESQUEMAS RECOMENDADOS EN NIÑOS >3 AÑOS
1 IP/r + 2 ITRAN Preferido LPV/r (AI) ATV/r (BII) mayores de 6 años Alternativo FPV/r (BII) mayores de 6 años
1 ITRNN + 2 ITRAN Preferido Para niños que pueden deglutir cápsulas (>3 años) EFV + 2 ITRAN (BII) Alternativo NVP + 2 ITRAN (BII)
Las combinaciones recomendadas de ITRAN en niños son: ABC + 3TC o FTC (AI) ZDV + 3TC o FTC (AI) ddI + 3TC o FTC (BI) TDF + 3TC o FTC queda reservada a adolescentes > 12 años con Tanner IV ó V (BII)
CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES
ABC + ZDV + 3TC
ESQUEMAS NO RECOMENDADOS
Cualquier monoterapia 2 ITRAN
COMBINACIONES CONTRAINDICADAS
d4T + ZDV 3TC + FTC

Tabla 22. Presentaciones, dosificación y otros datos importantes de los ITRAN e ITRNN en pediatría

Nombre	Presentación	Dosis	Observaciones
ITRAN			
Zidovudina (ZDV, ZDV)	Jarabe: 10 mg/ml Cápsulas: 100 y 250 mg Combinado con 3TC: Combivir® Tabletas 300 y 150 mg Ver también ABC	RN prematuro: 1.5 mg/kg/d c/12 hr VO por 2 semanas, después 2 mg/kg/d c/8 hr VO por 2 semanas RN de término: VO: 2 mg/kg/d c/6 hr IV: 1.5 mg/kg/d c/6 hr Niños: VO: 180 - 240 mg/m²SC /dosis c/12 hr o 160 mg/m²SC/dosis c/8 hr IV: 120 mg/m² SC/d c/6 hr Adolescentes: 20 mg/m²SC/hr IV (infusión continua): 20 mg/m²SC/hr o 300 mg c/12 hr* en presentación coformulada con 3TC.	Toxicidad: Anemia, granulocitopenia, miopatía, miositis, hepatotoxicidad. Interacciones**: Ganciclovir, TMP/SMZ, Interferón-alfa, Acyclovir, Fluconazol, Ácido Valproico, DFH, Cimetidina, Rifampicina, Rifabutin, Ribavirina. Instrucciones: Puede ser tomada con alimentos, debe ajustarse en falla renal y hepática.
Didanosina (ddI)	Solución: 10 mg/ml Tabletas: 100 y 400 mg	RN (<90 días): 50 mg/m²SC/dosis c/12 hr VO Niños: 90 - 120 mg/m²SC/dosis c/12 hr VO (límites: 90 a 150 mg) Adolescentes: >60 kg: 400 mg c/24 hr <60 kg: 250 mg c/24 hr	Toxicidad: Vómito, diarrea, dolor abdominal, neuropatía periférica, hiperuricemia, pancreatitis, hepatitis Interacciones: Azoles, Quinolonas, Delavirdine, IP. Instrucciones: En ayuno, una hora antes o dos horas después de los alimentos ***
Lamivudina (3TC)	Solución: 10 mg/ml Tabletas: 150 mg Combinado con: -3TC + ZDV -3TC + ZDV/ABC	RN (<30 días): 2 mg/kg/dosis c/12 hr VO Niños: 4 mg/kg/dosis c/12 hr VO Adolescentes: >50 Kg: 150 mg c/12 hr VO <50 Kg: 4 mg/kg/dosis c/12 hr VO máximo 150 mg	Toxicidad: Diarrea, vómito, exantema, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, neutropenia Interacciones: TMP/SMZ. Instrucciones: Puede darse con alimentos, ajustar en falla renal.

Nombre		Presentación		Dosis	Observaciones
ITRAN					
Estavudina (d4T)	Solución: 1 mg/ml Cápsulas: 15, 20, 30 y 40 mg			RN: 0.5 mg/kg/dosis c/12 Niños: 1 mg/kg/dosis c/12 hr VO Adolescentes: >60 Kg: 40 mg c/12 hr VO <60 Kg: 30 mg c/12 hr VO	Toxicidad: Exantema, gastrointestinal, neuropatía, pancreatitis, hepatitis. Interacciones: ZDV. Instrucciones: Puede darse con alimentos, ajustar en falla renal
Abacavir (ABC)	Solución: 20 mg/ml Tabletas: 300 mg Combinado: - ABC+ZDV y 3TC: (Trizivir®): Tabletas con 300, 300 y 150 mg de cada uno, respectivamente			Niños >3 meses: 8 mg/kg/dosis c/12 hr Adolescentes: máximo 300 mg c/12 hr o 600 mg VO c/24 hr ABC + ZDV + 3TC: una tab c/12 hr	Toxicidad: Fatiga, vómito, hipersensibilidad, fiebre. Interacciones: No significativas. Instrucciones: Puede darse con alimentos, vigilar en pacientes con falla hepática.
Emtricitabina (FTC)	Solución: 10 mg/ml Cápsulas: 200 mg			Niños > 3 meses-17 años: Sol oral 6 mg/kg/dosis c/24 hr máxima 240 mg Niños >33 kg: una tableta de 200 mg c/24 hr	Toxicidad: Cefalea, diarrea, náusea, exantema, hiperpigmentación, neutropenia y acidosis láctica. Interacciones: no significativas. Instrucciones: Puede darse con alimentos.
Tenofovir (TDF)	Comprimidos: 300 mg Combinado: Con FTC			Adolescentes: con Tanner IV (Mayores de 12 años y >35 kg) 300 mg/24 hr TDF + FTC: una tableta c/24 hr	Toxicidad: Astenia, cefalea, náusea y diarrea. Síndrome de Fanconi, insuficiencia renal. Disminución de la densidad mineral ósea

Nombre		Presentación		Dosis		Observaciones
ITRNN						
Efavirenz (EFV)	Tabletas: de 600 mg	Niños >3 años: Por kg de peso: c/24 hr 10 a < 15 kg: 200 mg 15 a < 20 kg: 250 mg 20 a <25 kg: 300 mg 25 a 32.5 kg: 350 mg 32.5 a <40 kg: 400 mg 40 kg: 600 mg			Toxicidad: Exantema. A nivel de SNC: vértigo, somnolencia, sueño anormal, psicosis. Teratogénico, por lo cual está contraindicado en el embarazo.	
Etravirina (ETR)	Tabletas: de 100 mg	Niños >6 años: 5.2 mg/kg (máximo 200 mg) c/12 hr			Toxicidad: Exantema, reacciones de hipersensibilidad con falla hepática. Administrar después de las comidas.	
Nevirapina (NVP)	Suspensión: 10 mg/ml Tabletas de 200 mg	Niños < 8 años: 200 mg/m2SC (máximo 200 mg) VO c/12 hr Niños > 8 años: 120 – 150 mg/m2SC (máximo 200 mg) VO c/12 hr Iniciar una dosis al día por dos semanas y posteriormente incrementar a dos dosis al día			Toxicidad: Exantema, Hepatitis, incluyendo necrosis hepática, Hipersensibilidad con falla multisistémica.	

d= dosis; VO= vía oral; IV= vía intravenosa; Sem= semanas; RN= recién nacido; m²SC = superficie corporal.

* La dosis máxima (180 mg) puede usarse cada 12 hr en la combinación ZDV + 3TC.

** Revisar cuidadosamente las interacciones al utilizar en conjunto con estos medicamentos.

*** Una hora antes o dos horas después de los alimentos.

Tabla 23. Presentaciones, dosificación y otros datos importantes en pediatría de los IP

Nombre	Presentación	Dosis	Observaciones
Ritonavir (RTV)	Solución: 80 mg/ml Cápsulas: 100 mg	RN: En estudio (ACTG 354) Niños: 350 a 400 mg/m²SC/dosis c/12 hr VO (iniciar con 250 mg/m²SC/dosis c/12 hr e incrementar gradualmente en 5 días). Adolescentes: 600 mg VO c/12 hr (iniciar con 300 mg e incrementar gradualmente en 5 días) Cuando se utiliza reforzando a otros IP, la dosis se modifica dependiendo del IP de que se trate.	Toxicidad: Cefalalgia, vómito, diarrea, dolor abdominal, parestesias, hepatitis, sangrados, pancreatitis, hiperglicemia. Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Meperidine, Diazepam, Aztemizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabutina, Estradiol, Carbamacepina, Fenobarbital, Dexametasona, DFH, Digoxina, NFV, SQV. Instrucciones: Con alimentos, separar 2 hr de ddl, refrigerar (2°-8°).
Indinavir (IDV)	Cápsulas: 200 y 400 mg	RN: NO usar, riesgo de hiperbilirrubinemia Niños: En estudio, 500 mg/m²SC/dosis VO c/8 hr Adolescentes: 800 mg VO c/8 hr	Toxicidad: Sabor metálico, náusea, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia, nefrolitiasis, sangrados, hiperglicemia, anemia hemolítica. Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Aztemizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabutina, Ketoconazol, Claritromicina, NVP, NFV, SQV. Instrucciones: En ayuno, abundantes líquidos, separar 1 hr de ddl.

Nombre	Presentación	Dosis	Observaciones
Saquinavir (SQV)	Tabletas de 500 mg	<2 años: No está indicado Niños <5 – 15 kg: SQV: 50 mg/kg c/12 hr + RTV 3 mg/kg cada 12 hr Niños de 15 – 40 kg: SQV 50 mg/kg + RTV 2.5 mg/kg c/ 12 horas Niños >40 kg: SQV 50 mg/kg + RTV 100 mg c/12 hr	Toxicidad: Cefalalgia, vómito, diarrea, dolor abdominal, parestias, exantema, hepatitis, sangrados, hiperglicemia. Interacciones: Induce citocromo P450 3A4, Aztemizol, Cisaprida, Triazolam, Midazolam, Rifampicina, Rifabutina, Estradiol, Carbamacepina, Fenobarbital, Dexametasona, DHF, NVP, Ketoconazol, Clindamicina, NFV, IDV. Instrucciones: Administrarse dentro de las dos primeras horas de una comida abundante.
Lopinavir /Ritonavir (LPV/r)	Solución: 80 mg (LPV) + 20 mg RTV por ml Tabletas: 200/50 mg de LPV/RTV Tabletas pediátricas 100/25 mg de LPV/RTV.	RN: NO está indicado Niños >14 días a 12 meses: 300/75 mg LPV/RTV c/12 hr VO o 16/4 mg/kg de LPV/RTV VO c/12 hr Niños >12 meses – 18 años: 230/57.5 mg LPV/RTV/m2SC VO c/12 hr Adolescentes: 400/100 mg VO c/12 hr Dosis/kg: <15 kg: 12/3 mg LPV/RTV c/12 hr 15 – 40 kg: 10/2.5 LPV/RTV c/12 hr >40 kg: 400/100 LPV/RTV c/12 hr	Toxicidad: Diarrea, cefalalgia, astenia, náusea y vómito. Incremento de triglicéridos y colesterol sérico, exantema Son raros: Sangrado en hemofílicos, pancreatitis, hiperglicemia, cetoacidosis, diabetes y hepatitis. Interacciones: No administrar con antiarrítmicos, antihistamínicos, Cisaprida, Midazolam, Rifampicina. Otros: anticonvulsivos, Dexametasona, Claritromicina, Rifabutina, Ketoconazol, etcétera. Observaciones: Con alimentos, las grasas aumentan su absorción. Dar 1 hr antes o 2 hr después de ddi. Refrigerar (2°-8°).

Nombre	Presentación	Dosis	Observaciones
Fosamprenavir (FPV)	Tabletas 700 mg	Niños >6 años: 18 mg/kg (máximo 700 mg) + RTV 3 mg/kg (máximo 100 mg) cada 12 hr	Toxicidad: Vómito, náusea, diarrea, exantema (incluyendo Sx de Stevens Johnson), hiperbilirrubinemia.
Atazanavir (ATV)	Cápsulas: 200 y 300 mg	Niños >6 años una vez al día Niños de 25 - 32 kg: 200 mg + RTV 100 mg una vez al día Niños de 32 - 39 kg: 250 mg + RTV 100 mg una vez al día Niños >39 kg: 300 mg + RTV 100 mg una vez al día	Toxicidad: Hiperbilirrubinemia indirecta, nefrolitiasis, hiperglicemia
Tipranavir (TPV)	Cápsulas 250 mg	Niños >2 años: 375 mg/m ² SC (max 500 mg) + RTV 150 mg/m ² (max 200 mg) cada 12 hs o 14 mg/kg + 6 mg/kg TPV/RTV cada 12 hr (dosis máxima: 500/200 de TPV/RTV c/12 hr)	Toxicidad: Hipersensibilidad, náusea, vómito, diarrea, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hepatotoxicidad
Darunavir (DRV)	Comprimidos 300 y 600 mg	Niños >6 años y >20 kg de peso: 20-30 kg: DRV 375 mg+ RTV 50 mg c/12 hs 30-40 kg DRV 450 mg+ RTV 60 mg c/12 hs >40 kg DRV 600 mg + RTV 100 mg c/12 hr	Toxicidad. Exantema, náusea, diarrea, cefalea, hepatotoxicidad, hiperlipidemia.

d= dosis; VO= vía oral; IV= vía intravenosa; hr= horas; Sem= semanas; RN= recién nacido; m²SC= superficie corporal.

Tabla 24. Esquemas recomendados en caso de falla terapéutica en el paciente pediátrico

Esquema inicial	Cambio recomendado
2 ITRAN + ITRNN	2 ITRAN + IP/r
3 ITRAN	2 ITRAN (basado en genotipo) + ITRNN ó IP/r ITRAN (basado en genotipo) + ITRNN + IP/r
2 ITRAN + IP/r	2 ITRAN + ITRNN o IP/r ITRAN + ITRNN+IP/r
2 ITRAN + IP/r (que no sea LPV/r)	2 ITRAN + LPV/r
2 ITRAN + LPV/r	Se recomienda un ensayo de resistencia.
Esquemas que han fracasado que incluyan ITRAN, ITRNN, IP/r	Se requiere de valoración por Comité institucional

Todos los esquemas deben evaluarse de acuerdo a los antecedentes de los antirretrovirales utilizados, y de acuerdo a genotipo

Tabla 25. Combinaciones de ITRAN en caso de falla en el paciente pediátrico

Combinación inicial	Cambio recomendado
ABC+ 3TC ó FTC	TDF*+ZDV ZDV+ddl
ZDV*+3TC o FTC	ABC+ ddl TDF* + ABC
ddl+3TC o FTC	TDF*+ZDV TDF*+ABC
TDF* + 3TC o FTC	ZDV+TDF* ZDV+ABC

*Pacientes mayores de 12 años o con Tanner IV ó V

Bibliografía

1. Pérez LF, Morán MA, Santos JL. Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en pediatría. Informe del primer caso en México. Bol Med Hosp Infant Mex 1986;43:729.
2. De Martino M, Tovo PA, Balducci M, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. JAMA 2000; 284(2):190-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889592>
3. Gibb DM, Duong T, Tookey PA, et al. National Study of HIV in Pregnancy and Childhood Collaborative HIV Paediatric Study. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. BMJ 2003; 327(7422):1019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14593035>
4. Gortmaker S, Hughes M, Cervia J, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. N Engl J Med 2001; 345(21):1522-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794218>
5. Viani RM, Araneta MR, Deville JG, Spector SA. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004 ; 39(5):725-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15356789>
6. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR, 1994. 43(RR-12):1-10. <http://www.cdc.gov/hiv/pubs/mmwr/mmwr1994.htm>

7. Nachman SA, Lindsey JC, Moya J, et al. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(4):352-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15818296> February 23, 2009 Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection Page 23
8. Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, et al. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics* 2005; 115(2):e173-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/156299>
9. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Five year follow up of vertically HIV infected children in a randomised double blind controlled trial of immediate versus deferred zidovudine: the PENTA 1 trial. *Arch Dis Child* 2001; 84(3):230-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11207172>
10. Selik RM, Lindegren ML. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(7):635-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867840>
11. McConnell MS, Byers RH, Frederick T, et al. Trends in antiretroviral therapy use and survival rates for a large cohort of HIV-infected children and adolescents in the United States, 1989-2001. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 ; 38(4):488-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15764966>
12. Shanbhag MC, Rutstein RM, Zaoutis T, et al. Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: effects of combined therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(7):651-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996999>

13. Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S, et al. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr* 2005; 146(3):402-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756229>
14. Villalobos AP, Plascencia GE, Romano ML, Pavia RN. Patrón de la enfermedad y sobrevida en niños y adolescentes infectados por VIH manejados con terapia antirretroviral altamente activa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66(4): 314-324.
15. Diniz LO, Pinto JA. Calidad de vida de niños infectados con VIH en Brasil. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66(4): 325-334.
16. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS* 2006; 20(9):1289-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816558>
17. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: estimates according to CD4 percent, viral load, and age. *Lancet* 2003; 362(9396):1605-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630440>
18. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA; CHER Study Tea. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *AIDS Care* 2009; Mar;21(3):329-34.
19. Galli L, de Martino M, Tovo PA, Gabiano C, Zappa M. Predictive value of the HIV paediatric classification system for the long-term course of perinatally infected children. *International journal of epidemiology*. 2000 Jun;29(3):573-8.
20. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb DM, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *The Journal of infectious diseases* 2008 Feb 1;197(3):398-404.
21. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Use of total lymphocyte count for informing when to start antire-

troviral therapy in HIV-infected children: a meta-analysis of longitudinal data. *Lancet* 2005 Nov 26;366(9500):1868-74.

- 22.HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study and the CASCADE Collaboration, Dunn D, Woodburn P, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis* 2008 ; 197(3):398-404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18248303>
- 23.Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis* 1997; 175(5):1029-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9129063>
- 24.Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA* 1998; 279(10):756-61.
- 25.Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. *AIDS* 2003;17:867-877.
- 26.Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *CID* 2004;38:1692-1698.
- 27.Goetghebuer, Tessa a; Haelterman, Edwige a; Le Chenadec, Jerome b; Dollfus, Catherine c; Gibb, Diana d; Judd, Ali d; Green, Hannah d; Galli, Luisa e; Ramos, Jose Tomas f; Giaquinto, Carlo g; Warszawski, Josiane bhi; Levy, Jack a; for the European Infant Collaboration group. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS*. 2009.23(5):597-604.
- 28.Chiappini E, Galli L, Gabiano C, et al. Early triple therapy vs mono or dual therapy for children with perinatal HIV infection. *JAMA* 2006;295:628-631.
- 29.Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Virologic, immunologic, and

clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS* 2006;20:207-215.

30. Newell ML, Patel D, Goetghebuer T, Thorne C. European Collaborative Study. CD4 cell response to antiretroviral therapy in children with vertically acquired HIV infection: is it associated with age at initiation?. *J Infect Dis* 2006;193:954-962.
31. Sánchez JM, Ramos JT, Fernández S, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:863-867.
32. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes M, Cotton M, Bobat R, Meyers T, Bwakura M, Chi B, Musoke P, Kamthunzi P, Schimana W, Purdue L, Eshleman S, Abrams E, Millar L, Petzold E, Mofenson L, Jean-Philippe E, Violari A. Antiretroviral treatment for children with peripartum Nevirapine exposure. *New Engl J Med* 2010;363:1510-20.
33. Palumbo P, Violari A, Lindsey J, Hughes M, Jean-Philippe P, Mofenson L, Bwakura M, Kamthunzi P, Eshleman S, Purdue L. NVP-vs-LPV7r-based ART among HIV+ infants in resource-limited settings: the IMPAACT P1060. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections, Session 37 Oral abstracts. Paper #129LB. Boston Mass. 2011.
34. Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:216-224.
35. Ramos JT, De José MI, Dueñas J, Fortuny C, Gonzalez-Montero R, Mellado JM, Mur A, Navarro M, Otero C, Pocheville I, Muñoz M, Cubiero E. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human immunodeficiency virus -1 infected children experienced with three classes of antiretrovirals . *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:867-873.
36. Chadwick E, Pinto J, Yogev R, Alvero C, Hughes M, Palumbo P, Robbins B, Hazra R, Serchuck L, Heckman B, Purdue L, Browning R, Luzuriaga K, Rodman J, Capparelli E, and the International Ma-

ternal Pediatric Adolescent Clinical Trials Group. Early initiation of Lopinavir/ritonavir in infants less than 6 weeks of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:215-219.

37. Chadwick, Ellen, Capparelli, Edmund, Yogeve, Ram, Pinto, Jorge, Robbins, Brian, Rodman, John, Chen, Jie, Palumbo, Paul, Serchuck, Leslie, Smith, Elizabeth, Hughes, Michael Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. *AIDS*. 22(2):249-255, January 11, 2008
38. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus zidovudine for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346:2039-2046.
39. Mark K, Sorin R, Matusa M, et al. Long-term follow up of 414 HIV infected Romanian children and adolescents receiving lopinavir/ritonavir-containing highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2007;119:e1116-e1120.
40. Meyers T, Rutstein R, Samson P, Violari A, Palmer M, Kiser J, Fletcher C, Graham B, Horja M, Aldrovandi G. Treatment responses to atazanavir-containing HAART in a drug-naïve paediatric population in South Africa. Paper presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 3-6, 2008; Boston, MA. Abstract 582.
41. Palladino C, Briz V, Policarpo SN, Silveira LF, De osé MI, González-Tomé MI, Moreno D, León Leal JA, Mellado JJ, de Ory SJ, Ramos JT, Muñoz-Fernandez MA. Long term efficacy and safety of fosamprenavir in human immunodeficiency virus infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:563-6.
42. Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima K, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341:1865-1873.
43. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Efavirenz versus nevirapine in current clinical practice: a prospective, open-label observational study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:492-502.

44. 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 randomized open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253-1263.
45. Carr A. Antiretroviral therapy for previously untreated HIV-1 infected adults: 2 NN, or just one? *Lancet* 2004;363:1248-1250.
46. Nuñez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. The SENC trial: a randomized, open-label study comparing efavirenz versus nevirapine: results at 47. weeks. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuPeB4441.
47. Van Leth F, Hassink E, Phanuphak P, et al. Results of the 2NN Study: A randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, MA. Abstract 176.
48. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *N Engl J Med* 1999;341:1874-1881.
49. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. Efavirenz liquid formulation in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:659-663.
50. Funk MB, Notheis G, Schuster T, et al. Effect of first line therapy including efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected children. *Eur J Med Res* 2005;10:503-508.
51. O'Brien D, Sauvageot D, Olson D, et al. Treatment outcome stratified by baseline immunological status among young children receiving no-nucleoside reversed-transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy in resource-limited settings. *CID* 2007;44:1245-1248.
52. Teglas JP, Quartier P, Treluyer JM, et al. Tolerance of efavirenz in children. *AIDS* 2001;15:41-43.

53. Luzurriaga K, Bryson Y, Krogstad P, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997;336:134-139.
54. Luzurriaga K, McManus M, Mofenson L, et al. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med* 2004;271-280.
55. Bardsley-Elliot A, Perry CM. Nevirapine: a review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection. *Pediatr Drugs* 2000;2:373-407.
56. Verweel G, Sharland M, Lyall H, et al. Nevirapine use in HIV-1 infected children. *AIDS* 2003;17:1639-1647.
57. Fraaij PL, Rakhmanina N, Burger DM, de Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit* 2004;26(2):122-6.
58. Wertheimer BZ, Freedberg KA, Walensky RP, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV treatment: a literature review. *HIV Clin Trials* 2006;7: 59-69.
59. Sharland M, Blanche C, Castelli G, Ramos JT, Gibb P. on behalf of the PENTA steering committee . PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS). European guidelines of antiretroviral treatment of HIV- infected children. *HIV Medicine* 2004;5(suppl 2) 61-84.
60. Antinori A, Perno CF, Giancola ML, Forbici F, Ippolito G, Hoetelmans RM, Piscitelli SC. Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma. *Clin Infect Dis* 2005;41:1787-93.
61. Antinori A, Giancola ML, Grisetti S, et al. Factors influencing virological response to antiretroviral drugs in cerebrospinal fluid of advanced HIV-1- infected patients. *AIDS* 2002; 16:1867-76.
62. Averbuch, D., et al., Diminished selection for thymidine-analog mutations associated with the presence of m184v in Ethiopian

children infected with HIV subtype C receiving lamivudine-containing therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. 25 (11): p. 1049-56.

63. Campbell, T.B., et al., Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*, 2005. 41 (2): p. 236-42.
64. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009; pp 1-139. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Pediatric-Guidelines.pdf>.
65. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de GESIDA/Plan nacional sobre el Sida respecto al tratamiento en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2007; 25:32-53.
66. Safety and Efficacy of Raltegravir in Pediatric HIV Infection. Preliminary Analysis from the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group, P1066. Andrew Wiznia*1, P Samson2, E Acosta3, H Teppler4, E Sheeran5, B Graham6, T Fenton2, E Handelsman7, C Worrell8, S Nachman9, and IMPAACT P1066 Poster 874..COI2009
67. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. January 29, 2008; 1-128.
68. Temesgen Z, Cainelli F, Poeschla EM, et al. Approach to salvage antiretroviral therapy in heavily antiretroviral-experienced HIV-positive adults. *Lancet Infect Dis*, 2006. 6(8):496-507.
69. Salazar JC, Cahn P, Yogev R, et al. Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with ritonavir in HIV-1-infected children and adolescents. *AIDS*. 2008;22(14):1789-1798.
70. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022187s003lbl.pdf

- 71.Church JA, Cunningham C, Hughes M, et al. Safety and antiretroviral activity of chronic subcutaneous administration of T-20 in human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(7):653-9
- 72.Church JA, Hughes M, Chen J, et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long-term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23(8):713-8.
- 73.Vigano A, Schneider L, Giacomet V, et al. Efficacy and tolerability of multiple drug therapy in HIV-infected children. *J Infect* 2005;50:404-11.
- 74.Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. Health Resources and Services Administration. National Institutes of Health. NGC:008663
- 75.Pediatric HIV Infection Treatment Management. Author: Ronald A Greenfield, MD; Chief Editor: Russell W Steele, MD more... Updated: Mar 28, 2012
- 76.Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011. Developed by the Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. François-Xavier Bagnoud Center, UMDNJ. The Health Resources and Services Administration The National Institutes of Health

Capítulo 4

TRATAMIENTO ARV EN MUJERES EMBARAZADAS Y LACTANTES

En México a partir del 2007, organismos internacionales como la OPS y OMS se han integrado a la estrategia nacional para prevenir la transmisión vertical. A partir de 2009 se incorporó la UNICEF por lo que tal programa de salud se ha vuelto prioritario en nuestro país. El embarazo en una mujer infectada con el VIH debe ser considerado de alto riesgo porque incrementa la morbilidad perinatal. Es de vital importancia implementar las estrategias de salud pertinentes y enfocadas a reducir la transmisión vertical de la infección, por ello es indispensable que un gineco-obstetra lleve el control prenatal asesorado en el manejo de los antirretrovirales y la evaluación clínica por un médico experto en el tema (AI).

Abordaje prenatal de rutina en mujeres embarazadas.

Historia clínica completa: Debe incluir la investigación detallada de los antecedentes gineco-obstétricos (uso de anticonceptivos, realización de Papanicolau), exploración física con revisión de área genital y anal, búsqueda intencionada de signos y síntomas de tuberculosis (AI).

Prueba de ELISA para VIH: Idealmente se debe realizar en el primer trimestre **a todas las mujeres embarazadas**, o tan pronto como sea posible por el personal médico en todos los niveles de atención. Un resultado reactivo o positivo y su confirmación deben ser captados y seguidos con consejería. Las pacientes de alto riesgo (uso de drogas, tatuajes, múltiples parejas sexuales, y/o infecciones de transmisión sexual actuales o previas) con prueba inicial no reactiva deben monitorizarse con ELISA o prueba rápida a las 12 semanas así como a las 36 SDG. Las mujeres que se presentan con labor de parto y estatus desconocido para VIH deben someterse a una prueba rápida de detección. Todo resultado confirmado como positivo o reactivo o donde existan dudas deberá ser canalizado a un centro especializado (AI).

Ultrasonido durante el primer trimestre para confirmar la edad gestacional y un ultrasonido de II nivel para revisión estructural fetal entre la semana 18 y 23 de gestación (AI).

Estudios de laboratorio: Son los indicados para toda embarazada que sigue control prenatal y algunos específicos para las pacientes embarazadas con infección por VIH.

Indispensables para toda embarazada	Específicos para embarazadas con VIH
Biometría hemática Pruebas de funcionamiento hepático Química sanguínea Grupo y Rh Examen general de orina Papanicolau VDRL	Serología para hepatitis B y C Serología IgG para toxoplasma y CMV Cultivo cervico - vaginal Carga viral y recuento celular de CD4+

Los estudios rutinarios para las embarazadas no infectadas también son de utilidad para la evaluación de datos específicos en las pacientes embarazadas con VIH. La biometría hemática sirve para detectar anemia asociada al uso de zidovudina, las pruebas de funcionamiento hepático y renal así como el examen general de orina sirven para evaluar toxicidad de otros fármacos (tenofovir, nevirapina) (AI).

Carga viral (RNA-VIH) y recuento celular de linfocitos CD4+: Se debe llevar a cabo una vez por trimestre o por lo menos contar con la determinación inicial y cercana a la resolución del embarazo (AI). En las pacientes de diagnóstico de VIH reciente debe realizarse determinación de carga viral inmediatamente antes del inicio del tratamiento ARV. Se debe determinar carga viral 6 semanas posteriores de haber iniciado o cambiado el esquema de tratamiento y posteriormente cada mes hasta que la carga sea indetectable. La última determinación de carga viral es aconsejable tomarla entre las 34-36 semanas de gestación (AII). Se debe tomar una prueba de resistencia a ARV en mujeres con carga viral detectable de forma persistente a pesar de estar tomando los medicamentos con buen apego a éstos, o en los casos que presenten supresión viral no óptima con el esquema de tratamiento (falla a disminuir 1 log₁₀ copias/ml de VIH-RNA en menos de 30 días o incapacidad para llegar a indetectabilidad en las pruebas después de 16-24 semanas de tratamiento) (AI). Se debe consultar con el grupo de expertos en resistencia antirretroviral correspondientes para cada institución (CORESAR: GERA, etc.)

Abordaje prenatal en mujeres embarazadas con VIH:

Además de los estudios solicitados como parte de la evaluación rutinaria en un embarazo, la evaluación de una mujer embarazada con VIH debe incluir la valoración integral con respecto a su estado de seropositividad y recomendaciones para el manejo de la infección. La evaluación entre otras cosas debe incluir:

- Valoración de enfermedades previas relacionadas con VIH, recuentos anteriores de células CD4+ y cargas virales plasmáticas.
- Recuento actual de CD4+y de la carga viral.
- Requerimientos de profilaxis ante gérmenes oportunistas como *P. jirovecii* o complejo MAC.
- Historia previa y actual de medicamentos antirretrovirales.
- Historia de medicamentos antirretrovirales utilizados previamente para la prevención perinatal del VIH.

4.1 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ARV EN EMBARAZADAS

Se ha demostrado que el tratamiento ARV en mujeres embarazadas con VIH reduce significativamente el riesgo de transmisión al producto (AI). Por ello es importante que el médico informe claramente a la mujer sobre los beneficios y riesgos de la terapia ARV, con la finalidad de que ella pueda decidir con el médico sobre la conveniencia de la misma.

El estudio PACTG 076¹ mostró que el uso de Zidovudina reduce la transmisión de la infección en cerca del 70%. Evidencias posteriores muestran que cuando existen niveles elevados de CV este beneficio es considerablemente menor si la mujer es tratada únicamente con monoterapia², por lo que en la actualidad se recomienda que toda embarazada infectada y que presente un número >1000 copias reciba tratamiento triple (TARAA)³.

Brindar el tratamiento óptimo a la madre es la mejor medida para evitar la transmisión del virus al niño y preservar la salud de ambos por mayor tiempo (AI). Y aunque algunas recomendaciones internacionales aún indican profilaxis con monoterapia (Zidovudina o Nevirapina), esta práctica no es recomendada por el grupo de expertos por las siguientes razones:

- A. La monoterapia tiene mayor riesgo de fracaso por la posibilidad de existir y/o generar resistencia⁴.
- B. Limita la utilidad del ARV en el tratamiento futuro de la madre y/o del hijo⁵.
- C. La tasa de resistencia de la Zidovudina transmitida al producto es del orden de 12.8% y para Nevirapina la resistencia generada por una dosis única es de 37% en la madre y de 26% en el niño a las 14 semanas, considerando la presencia de lactancia materna y la realización de pruebas estándar de resistencia⁶, ya que con pruebas ultrasensibles este porcentaje es mayor y detectables por más tiempo⁷.

Tres son las principales razones que justifican la administración de TARAA en embarazadas sobre mono o biterapia:

1. La reducción de la transmisión madre-hijo en más del 98%² (AI).
2. Mayor probabilidad de preservar y restaurar la función inmune y con ello retrasar la progresión de la enfermedad en la madre (AI)
3. Disminución del riesgo de desarrollar resistencia a ARV en la madre y en el producto (AI).

La selección del tratamiento depende del momento en que se identifique la infección en el embarazo y del antecedente de tratamiento ARV. En México existe disponibilidad de tratamiento combinado para todas las mujeres que lo requieran durante y después del embarazo.

4.2 EMBARAZADAS INFECTADAS SIN ANTECEDENTES DE TRATAMIENTO PREVIO (TABLA 26)

Toda mujer embarazada debe recibir tratamiento antirretroviral independientemente de los criterios para iniciar tratamiento en adultos con la intención de disminuir la transmisión materno fetal de la infección (AI). Dependiendo de la cuenta de CD4 al momento del diagnóstico, se decidirá la finalidad terapéutica o profiláctica de los ARV. Idealmente en ambas situaciones se recomienda iniciar ARV después del primer trimestre (por tolerancia, apego y potencial teratogénico) (AI, AIII), a menos que exista una indicación que amerite su inicio inmediato, como son CD4 menores a 200 o manifestaciones clínicas secundarias a la actividad viral (nefropatía, trombocitopenia, etc)⁸.

4.2.1 Escenarios clínicos posibles:

Dentro del grupo de pacientes vírgenes a tratamiento se pueden discernir varios escenarios clínicos. En los dos primeros se comentan los detalles para tratamiento de mujeres detectadas antes de la semana 36 de gestación.

Escenario 1: Mujeres con CD4 >350 cel/dl y cualquier CV. Iniciar triple terapia con zidovudina + lamivudina + lopinavir/ritonavir, prescribir saquinavir/ritonavir como tercer componente. En este caso los ARVs se recomiendan únicamente como profilaxis para transmisión perinatal, por lo que deberán suspenderse después del nacimiento y remitir a la madre

al servicio especializado en atención de adultos para seguimiento de la infección por el VIH y su tratamiento posterior (AII).

Escenario 2: Mujeres con CD4 < 350 y cualquier CV. Iniciar tratamiento con zidovudina + lamivudina + lopinavir/ritonavir o saquinavir/ritonavir como tercer componente. En estos casos el tratamiento está indicado tanto para prevenir la transmisión perinatal como para mejorar la salud materna, por lo tanto debe continuarse después del nacimiento. Asimismo debe ser referida a un servicio especializado de adultos para continuar manejo a la brevedad (AI).

Profilaxis: Se recomienda para mujeres con recuento de CD4 <200, durante el embarazo la adquisición de neumonía por *P. jirovecii* puede ser más grave, aunque durante el último trimestre esto puede asociarse con incremento de bilirrubinas. Dapsona no se conocen efectos adversos aunque la experiencia es muy limitada, pentamidina en aerosol, tiene escasa absorción sistémica, pero tiene menos eficacia en la enfermedad avanzada.

Escenario 3: Mujeres detectadas después de la semana 36. Se debe medir CV y determinación de CD4 basales y, sin esperar los resultados, iniciar TARAA. Los estudios de cinética viral han mostrado que el uso de TARAA disminuye rápidamente la CV¹², por lo que si se tiene la expectativa de administrar tratamiento más de una semana, se recomienda iniciar con zidovudina + lamivudina + lopinavir/ritonavir y programar cesárea¹³. Sin suspender el tratamiento después del nacimiento, remitir a la usuaria al servicio especializado para evaluar la continuación del tratamiento post-parto, de acuerdo con la CV y el conteo de CD4.

Escenario 4: Mujeres detectadas durante el trabajo de parto. Sin lugar a dudas esta situación se debe evitar a toda costa mediante la detección oportuna de la infección con pruebas de escrutinio. En este escenario, la posibilidad de evitar la transmisión se reduce considerablemente, por lo que es urgente iniciar un tratamiento que disminuya rápidamente la CV y evitar el nacimiento por vía vaginal. Se recomienda iniciar con zidovudina + lamivudina + lopinavir/ritonavir, dos a cuatro horas antes de la cesárea o durante el trabajo de parto^{14,15}.

4.3. EMBARAZADAS CON ANTECEDENTES DE TRATAMIENTO ARV (TABLA 27)

Nuevamente podemos distinguir las características de estas pacientes mediante la aplicación de escenarios clínicos.

Escenario 5: Mujeres con tratamiento previo y carga viral no detectable. Medir CV y CD4 de no contar con determinación en el último mes, y continuar con mismo esquema de TARAA si es efectivo (<50 c/ml) sustituyendo efavirenz por un inhibidor de proteasa reforzado, en caso de que su tratamiento fuera en base a efavirenz. Se deben evitar otros fármacos de riesgo como estavudina y didanosina¹⁶.

Escenario 6: Mujeres con tratamiento antirretroviral y carga viral detectable. Si la paciente tiene CV detectables >50 y <1000 c/ml, se deben identificar problemas de adherencia o intolerancia gastrointestinal que pudieran estar dificultando la absorción (náuseas, vómitos) y ajustar el esquema de TARAA de ser necesario, teniendo en cuenta su historia de tratamiento previo con el objeto de alcanzar CV indetectables¹⁷. Para esto, se recomienda su referencia a un centro especializado en atención de adultos.

Si la paciente tiene CV detectables >1000 c/ml después de un período de control adecuado, hablamos de falla en la supresión viral. Ante esta situación se recomienda valorar adherencia y la realización de una prueba de resistencia, para la cual, debe remitirse a un centro especializado en la atención de adultos^{17,18,19}. Si la paciente está próxima la fecha de parto, se debe planear una cesárea¹³. Tal como se planteó en un párrafo previo, se debe remitir el caso con el comité de expertos en resistencia a ARV correspondiente.

Para mujeres embarazadas que reciben lopinavir/ritonavir se sugiere ajustar la dosis en el tercer trimestre del embarazo, aumentado a 600 mg de lopinavir y 150 mg de ritonavir cada 12 horas (BIII).

Uso de nevirapina durante el embarazo

La utilización de nevirapina como parte de un esquema de tratamiento se considerará solo en circunstancias especiales: intolerancia o toxicidad a inhibidores de proteasa¹¹.

Existe controversia a nivel mundial actual con respecto a la administración de nevirapina en países en vías de desarrollo para disminuir la transmisión materno fetal del VIH. Si bien algunos estudios han demostrado utilidad con la estrategia de administrar la nevirapina en horas previas al parto en monodosis, el problema grave con respecto a esa estrategia radica en el riesgo de desarrollo de resistencia a esa clase de medicamentos en niños recién nacidos. Por lo tanto, esta

guía no recomienda la administración de nevirapina en las horas previas al parto como única medida profiláctica (AII).

No se recomienda el uso de Nevirapina como parte de un esquema de profilaxis, es decir, en usuarias con >350 CD4s, por el riesgo aumentado de toxicidad hepática⁹ y reacciones de hipersensibilidad en este grupo de mujeres (con >250 CD4s)¹⁰.

Tampoco se recomienda Nevirapina como parte de un esquema de tratamiento, es decir, en usuarias con <350 CD4s, dado que las guías de tratamiento recomiendan: Efavirenz (que no puede ser utilizado en este caso) o un inhibidor de proteasa reforzado⁸.

4.4 PROFILAXIS EN EL RECIÉN NACIDO

Diversos estudios han evidenciado la disminución en las tasas de transmisión materno-fetal y la reducción en la transmisión de cepas resistentes con el uso de terapia combinada, por lo que en la actualidad no se recomienda ningún tipo de monoterapia. (AI)

- Medir en todos los casos CV para establecer el diagnóstico de infección por VIH.
- Cuando se ha garantizado TARAA por un período de más de cuatro semanas a la madre y la CV próxima al parto es <1000 c/ml, el RN debe recibir doble terapia con Zidovudina + Lamivudina vía oral a partir de la 6ª hora de vida por siete días; en caso de intolerancia a la vía oral se recomienda: Zidovudina intravenosa cada seis horas. (AI, AII).
- Si la madre recibió un esquema menor de cuatro semanas o la CV próxima al parto es > 1000 c/ml se recomienda triple terapia con Zidovudina + Lamivudina durante cuatro semanas para el RN, ya que en estos casos existe mayor posibilidad de transmisión¹⁴. (AII)
- En los casos en que la madre recibió TARAA y su CV al nacimiento es <50 copias se considera que el tratamiento en el niño pudiera NO ser necesario, pero se recomienda ofrecer profilaxis al RN doble terapia con Zidovudina + Lamivudina por siete días. (AII)

4.4.1 Diagnóstico y seguimiento del recién nacido.

La IgG anti VIH materna atraviesa la barrera placentaria y persiste por 9-15 meses, por lo que los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH pueden ser seropositivos hasta 15 meses, independientemente de que estén infectados o no, por lo que una prueba de ELISA

para VIH está indicada en niños mayores de 15 meses, algunos autores la recomiendan a partir de los 18 meses de edad. (AII).

El VIH se puede diagnosticar hacia el mes de vida en la mayoría de los lactantes y en todos ellos hacia los 6 meses de edad mediante la demostración del virus por cultivo viral, antígeno p24, PCR de ADN viral o PCR de RNA viral. Los análisis para detectar Ag p24 son menos sensibles y específicos que la PCR, y el cultivo viral representa las dificultades para realizarlo, además de su costo quedando sólo para fines de investigación. (A II).

Criterios para establecer el diagnóstico con Carga viral (CV) por PCR.

- A las 48 horas de vida (no en sangre de cordón) (algunos médicos omiten esta prueba).
- A las 2 a 3 semanas de vida.
- A las 4-8 semanas de vida.
- Repetir a los 4-6 meses si los análisis iniciales son negativos.

En niños expuestos a VIH y con baja probabilidad de transmisión perinatal esta guía recomienda la realización de una determinación de CV a las 48 horas, a los 3 meses y los 6 meses de vida. Así como toma de Citometría hemática y PFH en los mismos períodos para realizar monitorización de repercusiones de la terapia antirretroviral durante la gestación. (BIII)

Cualquier prueba positiva se debe repetir de inmediato junto con una PCR RNA del VIH cuantitativa (carga viral) antes de iniciar el tratamiento y cuantificación de CD4 (AI).

- **Datos presuntivos de infección in útero:** CV > 50 copias en las primeras 48 horas de vida.
- **Infección intraparto se define:** CV < 50 copias por PCR en las primeras 48 horas, con una prueba posterior de acuerdo a los tiempos establecidos de una CV > 50 copias.

Si no se dispone de PCR, el VIH se puede diagnosticar mediante la persistencia de anticuerpos anti VIH después de los 18 meses de vida.

- **Se puede descartar tentativamente infección por VIH mediante:** 2 CV < 50 copias, (tomadas > 14 días y la segunda < 1 mes),
- **Se puede descartar definitivamente el VIH (si no hay alimentación al seno materno)** con al menos 2 CV < 50 copias, (tomadas una > 1 mes y la segunda > 4 meses)³.

4.5 BENEFICIO DE LA CESÁREA ELECTIVA

Diversos estudios clínicos han demostrado el beneficio de la cesárea electiva para reducir hasta en 50% los riesgos de transmisión madre-hijo de la infección por el VIH en aquellas mujeres que no recibieron un tratamiento ARV adecuado^{13,20}.

En las mujeres que reciben TARAA se han encontrado niveles de transmisión menores de 1.2% cuando la CV es indetectable o <1000 copias. La cesárea electiva pareciera ser que no reporta beneficios adicionales¹³.

Cuando no se cumple este objetivo o no se cuenta con una determinación de carga viral al final de la gestación, se recomienda la realización de cesárea electiva o en las primeras cuatro horas de ruptura de membranas¹³.

4.6 LACTANCIA

La lactancia materna para los hijos de las mujeres con VIH es una importante fuente de transmisión del virus. Alrededor de 15 a 25% de los hijos de mujeres con VIH serán infectados durante el embarazo o el parto, y de 5 a 20% podrían ser infectados durante la lactancia²¹.

Los factores que facilitan la transmisión del VIH durante la lactancia materna son:

- Mastitis²².
- Candidiasis bucal en el lactante.
- Período prolongado de lactancia más allá de seis meses²³.
- Alimentación mixta (la cual favorece la inflamación intestinal, diarrea y facilita la transmisión del VIH)²⁴. (AI)

Recomendaciones para la lactancia materna en mujeres infectadas por el VIH:

- Evitar la lactancia materna y usar leche de fórmula²⁵. Las instituciones deben asegurar la provisión de fórmula láctea desde el postparto inmediato y durante los primeros seis meses de vida.
- Evitar lactancia mixta²⁴(AII).

En situaciones de urgencia y por tiempos cortos (máximo 48 horas), cuando no se dispone de fórmula láctea, se recomienda extraer la leche materna y hervirla durante al menos cinco minutos antes de darla al recién nacido^{3,26,27,28}.

4.7 CONSEJERÍA Y USO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN MUJERES INFECTADAS CON VIH EN EDAD REPRODUCTIVA

La anticoncepción es una intervención basada en múltiples visitas con el personal de salud, tiene la intención de identificar factores de riesgo asociados a eventos adversos maternos fetales, proveer educación y brindarle instrumentos a cada paciente en base a sus necesidades e inquietudes personales. En la población de mujeres infectadas con el VIH, la anticoncepción es un componente esencial en la atención y debe incluirse en la consejería con respecto a la efectividad y adecuación de cada método anticonceptivo. El objetivo primordial es reducir la posibilidad de embarazos no planeados. La consejería sobre anticoncepción debe puntualizar datos como prácticas sexuales seguras, eliminar el alcohol, el uso de drogas ilícitas y el tabaquismo. Para las mujeres que contemplan embarazarse y están recibiendo TARAA, se debe considerar la administración de esquemas ARV que NO contengan efavirenz o medicamentos con potencial teratogénico^{3,29}. (AIII)

4.8 MONITORIZACIÓN DE PACIENTES EMBARAZADAS SERODISCORDANTES (NO INFECTADAS) CON PAREJA INFECTADA CON EL VIH.

Se le debe informar a la mujer (como a todas las pacientes embarazadas) la necesidad de llevar a cabo una prueba de detección para el VIH en el momento que acude para valoración. Además, se le debe realizar una segunda prueba para VIH durante el tercer trimestre, de preferencia antes de la semana 36 de gestación. Si se presenta en trabajo de parto sin haber tenido una prueba de VIH en el tercer trimestre, se le debe realizar prueba rápida de detección en el área de labor. Si durante algún momento del embarazo, el médico sospecha que la paciente se encuentre en periodo de seroconversión (p. ej. presenta signos y síntomas de síndrome retroviral agudo) está indicado realizar determinación de carga viral RNA-VIH y prueba de anticuerpos, las cuales se repetirán después de 4-6 semanas. Si el resultado convencional o la prueba rápida para VIH son positivos, las mujeres deben recibir evaluación apropiada y las intervenciones ya enunciadas en este documento con la finalidad de disminuir la transmisión perinatal del VIH. Aún en caso de que las pruebas confirmatorias no estén disponibles, se debe implementar la estrategia para reducir la transmisión perinatal sin esperar el resultado. Si las pruebas de VIH son negativas, se debe llevar a cabo consejería especializada junto con la pareja de forma regular con respecto al riesgo de transmisión del VIH. En todos los casos las parejas deben ser informadas sobre el uso consistente y adecuado del preservativo ^{3,30}.

Tabla 26. Recomendaciones del manejo ARV en embarazadas sin tratamiento previo y en sus hijos

Situación	Tratamiento recomendado en la mujer embarazada	Tratamiento alternativo en mujeres embarazadas	Tratamiento profiláctico recién nacido	Conducta post-parto en la mujer
Identificación de la infección antes de la semana 36 de gestación	CD4 > 350	ZDV 250-300 VO c/12 hr + 3TC 150 mg VO c/12 hr + LPV/r 400/100 mg VO c/12hr. Tercer trimestre incrementar la dosis de LPV/r 600/150 VO c/12 hr y reducirla nuevamente 2 semanas posparto#	ABC 300 mg VO c/12h + 3TC 150 mg VO c/12h + SQV/r 1000/100 mg VO c/12 hr Se recomienda vigilar Función Hepática.	Suspender Tx ARV y remitirla a un centro especializado de adultos en el transcurso del primer mes postparto Evitar lactancia materna
	CD4 < 350	ZDV 250-300 VO c/12 hr + 3TC 150 mg VO c/12 hr) + LPV/r 400/100 mg VO c/12 hr Tercer trimestre incrementar la dosis de LPV/r 600/150 VO c/12 hr y reducirla Nuevamente 2 semanas posparto#	ZDV a 4 mg/kg c/12 hr + 3TC 2 mg/kg c/12 hr a partir de la 6a hora de vida por 7 días si CV próxima al parto <1000 c/ml‡ Si hay intolerancia a VO, iniciar ZDV1.5MG/Kg/IVc/6 hr.*	Continuar Tx ARV y Remitirla a un centro especializado de adultos en el transcurso del primer mes postparto Evitar lactancia materna
Identificación de la infección después de la semana 36 de gestación o en trabajo de parto.	Cualquier cuenta de CD4	ZDV 250-300 VO c/12 hr + 3TC (150 mg VO c/12 hr) + LPV/r (600/150mg) VO c/12 hr) hasta la evaluación virológica e inmunológica post-parto#	ZDV a 4 mg/kg c/12 hr + 3TC 2 mg/kg c/12 hr a partir de la 6a hora de vida por 4 semanas (Salvo que la madre haya tenido CV <1000 c/ml próxima al parto)	Remitirla a un centro especializado de adultos en el transcurso del primer mes postparto sin suspender el tratamiento.
No se administró tratamiento a la madre			ZDV a 4 mg/kg c/12 hr + 3TC 2 mg/kg c/12 hr a partir de la 6a hora de vida por 4 semanas	Evitar lactancia materna

‡ Si CV >1000 c/ml próxima al parto, extender la profilaxis a 4 semanas.

#La dosificación de Lopinavir/ritonavir se hace en base a la nueva formulación de Kaletra tabletas 200/50 mg

* Si el recién nacido es < 34 semanas de gestación, se iniciará a dosis de 1.5 mg/kg/6 hr y se ajustará a 2 mg/kg/6 hr al cumplir 14 días de vida.

Tabla 27. Recomendaciones del manejo ARV en embarazadas con tratamiento previo y en sus hijos

Estado actual	Tiempo de gestación	Manejo de la embarazada	Manejo del recién nacido
En tratamiento	Independientemente del momento de gestación: medir CV y CD4s	Continuar tratamiento ARV si CV < 50 copias/ml, evitando usar ARV de riesgo como efavirenz, estavudina y/o didanosina. & Si CV > 50 y < 1000 c/ml identificar problemas de adherencia y ajustar TARAA de ser necesario. Si CV > 1000 c/ml después de un período de control adecuado (falla en la supresión viral) realizar una prueba de resistencia y referirla a un centro especializado en la atención de adultos; y si está próxima la fecha de parto, se debe planear una cesárea**.	ZDV a 4 mg/kg c/12 hr* + 3TC 2 mg/kg c/12 hr a partir de la 6a hora de vida por 7 días, si CV próxima al parto < 1000 c/ml + Si hay intolerancia a VO, iniciar ZDV1.5MG/Kg/IVc/6 hr* Evitar lactancia materna
Sin tratamiento	Independientemente del momento de gestación: medir CV y CD4	Iniciar triple terapia de acuerdo con historia de ARV evitando los de riesgo. De no tenerse esta historia iniciar zidovudina 250-300 VO c/12 hr + abacavir 300 mg VO c/12 hr + lopinavir/ritonavir 400/100 mg VO c/12 hr, aumentando la dosis de este último en el último trimestre del embarazo. Programar cesárea. Si existe toxicidad documentada a zidovudina, sustituir por tenofovir; y en caso de contraindicación a lopinavir/ritonavir, considerar saquinavir/ritonavir. Si presenta falla virológica realizar prueba de resistencia y referirla a un centro especializado.	ZDV a 4 mg/kg c/12 hr* + 3TC 2 mg/kg c/12 hr a partir de la 6a hora de vida por 4 semanas Evitar lactancia materna

‡ Si CV > 1000 c/ml próxima al parto, extender la profilaxis a 4 semanas.

* Si el recién nacido es < 34 semanas de gestación, se iniciará a dosis de 15 mg/kg/6 hr y se ajustará a 2 mg/kg/6 hr al cumplir 14 días de vida.

& Los ARV que tienen riesgo potencial de teratogenicidad son: Zalcitabina, Delavirdine, Efavirenz e Hidroxiurea.

** La elección del tratamiento en estos casos debe hacerse de acuerdo con los lineamientos del tratamiento de rescate especificados en los capítulos 2.4 y 2.5 de esta Guía

Bibliografía

1. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331(18):1173-80.
2. Cooper ER, Charurat M, Mofenson LM, et al. Combination anti-retroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2002; 29(5):484-94.
3. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. May 2011 disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.
4. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, et al. 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(2):181-8.
5. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal--infant transmission in the women and infants transmission study. The Women and Infants Transmission Study Group. *AIDS* 2000; 14(3):263-71.
6. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. 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.
7. Flys T, Nissley DV, Claasen CW, et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the

- K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *J Infect Dis* 2005; 192(1):24-9.
8. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-128. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
 9. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(5):538-9.
 10. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001; 32(1):124-9.
 11. Hittij, Frenkel LM, Stek AM, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(3):772-6.
 12. Palacios R, Senise J, Vaz M, Castelo A. Factores asociados a respuesta virológica en mujeres que usaron profilaxis antirretroviral de gran actividad para transmisión materno-fetal del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(7):411-5.
 13. Read JS, Newell ML. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
 14. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *Pediatric AIDS*

Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335(22):1621-9.

15. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. A multi center randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187(5):725-35.
16. Sarnar L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002; 78(1):58-9.
17. European Collaborative Study, Patel D, Cortina-Borja M, et al. Time to undetectable viral load after highly active antiretroviral therapy initiation among HIV-infected pregnant women. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1647-56.
18. Bertagnolio S, Soto-Ramírez L, Pilon R, et al. HIV-1 Drug Resistance Genotyping using Dried Whole Blood Spots. *Antiviral Therapy* 2007;12:107-113
19. Soto-Ramírez L, Rodríguez-Díaz R, Durán A, et al. for the NISDI Perinatal Study Group. Antiretroviral Resistance among HIV Type 1-Infected Women First Exposed to Antiretrovirals during Pregnancy: Plasma versus PBMCs. *Aids Res and Human Retrovir* 2008; 24 (6): 797-804.
20. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353: 1035–39.
21. De Cock K, Fowler M, Mercier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries – Translating research into policy and practice. *JAMA* 2000; 283: 1175–82.
22. Semba R, Kumwenda N, Hoover D, Taha T, Quinn T, Mtshabalala L, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and Mother-to-child transmission of Human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; 180: 93-8.
23. Taha T, Hoover D, Kumwenda N, Fiscus S, Kafulafula G, Nkhoma

- C, et al. Late postnatal transmission of HIV-1 and associated factors. *J Infect Dis* 2007; 196: 10-14.
24. Iliff P, Piwoz E, Tavengwa N, Zunguza C, Marinda E, Nathoo K, et al. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival. *Aids* 2005; 19: 699-708.
25. Mbori-Ngacha D, Nduati R, John G, et al. Morbidity and mortality in breastfed and formula-fed infants of HIV-1-infected women. A randomized clinical trial. *JAMA* 2001; 286(19):2413-2420.
26. Israel-Ballard K, Chantry C, Dewey K, et al. Viral, Nutritional, and Bacterial Safety of Flash-Heated and Pretoria-Pasteurized Breast Milk to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV in Resource-Poor Countries. A pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40 (2): 175-181.
27. Israel-Ballard K, Donovan R, Chantry C, et al. Flash-Heat Inactivation of HIV-1 in Human Milk. A potential method to reduce postnatal transmission in developing countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:318-323.
28. HIV and infant feeding revised principles and recommendations-rapid Advice WHO, November 2009.
29. Chu JH, Bacon M, Levine A and Greenblatt RM. Hormonal contraceptive use and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *American Journal of Epidemiology* 2005;161(9): 881-90
30. Mandelbrot I, Heard I, Henrion-Geant E, Henrion R. Natural conception in HIV negative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997; 349:850-1

Abreviaturas

ABC Abacavir	la Prevención y Control del VIH/ Sida
Ac Anticuerpo	Cmin concentración mínima
ACTG Grupo de Estudios Clínicos en Adultos de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos	CMV Citomegalovirus
ADN Acido Desoxirribonucleico	COL Colesterol
Ag Antígeno	CONASIDA Consejo Nacional para la Prevención y Control del Sida
Ags Antígeno de superficie	CORESAR Comité de Resistencia en Antirretrovirales
Age Antígeno "e"	CV Carga Viral
AL Acidosis Lactica	d4T Estavudina
ALT Alanil Transaminasa	DEXA Densitometría ósea
APV Amprenavir	ddC Zalcitabina
ARV Antirretroviral	ddl Didanosina
ARN Acido Ribonucleico	DHHS Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos
ATZ Atazanavir	DIU Dispositivo Intrauterino
ZDV Zidovudina	DLV Delavirdina
BAAR Bacilo Alcohol Acido Resistente	DM Diabetes Mellitus
BCG Bacilo de Calmette y Gerin	DRV Darunavir
bid dos veces al día	DT Toxoide Difteria, Tetanos
BH Biometría Hemática	DPT Difteria, tos ferina y tétanos
CaCu Cancer cervicouterino	EC Capa Enterica
CDC Siglas en inglés de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos	EFV Efavirenz
CD4 Linfocitos CD4 (algunos autores lo utilizan como CD4+, aunque en realidad es solo un equivalente de CD4)	ELISA Prueba de inmunoensayo enzimático
CENSIDA Centro Nacional para	ETV Etravirina
	FDA Food and Drugs Administration, de Estados Unidos
	f-APV Fosamprenavir

FNT- α Factor de Necrosis Tumoral Alfa	criptasa Reversa No Nucleósidos
FTC Emtricitabina	ITRS Interrupciones de Tratamiento Supervisados
GERA Grupo de Expertos en Resistencia Antirretroviral	ITS Infecciones de Transmisión Sexual
GI Gastrointestinal	IV Intravenosa
GGT Gama Glutamil Traspeptidasa	LCR Líquido Cefalorraquídeo
HAART Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo	LDL Lipoproteína de baja densidad
HDL Lipoproteína de alta densidad	LG Linfadenopatía Generalizada
HLA Complejo Mayor de Histocompatibilidad	LGP Linfadenopatía Generalizada Persistente
IDV Indinavir	LNH Linfoma No Hodgkin
IDSA Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas	LNS Límite normal superior
IF Inhibidores de la Fusión	LPV/r Lopinavir con dosis bajas de Ritonavir
IFN Interferón	MAC Complejo Mycobacterium avium intracellulare
IgG Inmunoglobulina G	MVC Maraviroc
ILTB Infección Latente por Tuberculosis	m2sc Metro Cuadrado de Superficie corporal
IM Intramuscular	NIL Neumonía Intersticial Linfocítica
IMSS Instituto Mexicano del Seguro Social	NFV Nelfinavir
INH Isoniazida	NP Neuropatía Periférica
IO Infecciones Oportunistas	NVP Nevirapina
IP Inhibidor de la Proteasa	OMS Organización Mundial de la Salud
IRM Imagen por Resonancia Magnética	OPV (Sabin) Inmunización Antipoliomielítica de Virus Vivos Atenuados
ITRAN Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos a Nucleósidos	Papanicolau Citología Cervical
ITRNN Inhibidores de la Trans-	PCT Neumonía por Pnemocystis jirovecii

PCR Reacción en Cadena de la Polimerasa
Peg-INF Interferon Pegilado
PFH Pruebas de Función Hepática
PMN Polimorfonucleares
PPD Derivado Proteico Purificado
PPE Profilaxis Post-Exposición
PVVS Personas que viven con VIH/SIDA
qd una vez al día
QS Química Sanguínea
r Dosis bajas de Ritonavir (booster)
RAL Raltegravir
RIF Ripampicina
RN Recién Nacido(a)
RNA Ácido Ribonucleico
RTV Ritonavir
RPR Reagína Plasmática Rápida
SA Sin ajuste de dosis
SC Subcutáneo
Sem Semana
SIDA Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SIRI Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune
SNC Sistema Nervioso Central
SR Sarampión Rubeola
SRP Sarampión, Rubeola y Parotiditis
SQV Saquinavir
SQVsgc Saquinavir cápsulas de gel blando
TAMS Mutaciones asociadas a análogos timidínicos
TB Tuberculosis
T 20 Enfuvirtida
TAES Terapia Altamente Supervisada
TAC Tomografía Axial Computarizada

TARAA Terapia Antirretroviral Altamente Activa
TB Tuberculosis
TBA Tuberculosis activa
TB-MDR Tuberculosis Multi Drogo Resistente
TB-XDR Tuberculosis con drogo-resistencia Extendida
TBMFR Tuberculosis Multi Fármaco Resistente
TDF Tenofovir
TMP/SMX Trimetoprim/Sulfametoxazol o Co-Trimoxazol
TPV Tipranavir
TG Triglicéridos
TS Trabajadoras y trabajadores de la Salud
3TC Lamivudina
Tx Tratamiento
UFC Unidades formadoras de colonias
VDRL Venereal Disease Research Laboratory
VHB Virus de la Hepatitis B
VHC Virus de la Hepatitis C
VHS Virus del Herpes Simple
VO Vía Oral
VPH Virus de Papiloma Humano
VPI (Salk) Inmunización Antipoliomielítica de Virus Inactivados
VVZ Virus de Varicela Zoster
WB Western Blot

Anexo I

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Los fármacos ARV tienen ventajas así como desventajas. Su uso está asociado con potenciales efectos adversos a corto y largo plazo que deben tenerse en cuenta desde el momento de la selección del esquema ARV. Todos los ARV se asocian a efectos adversos, de diversa índole y gravedad, dependiendo del fármaco (o clase) específico. Existe toda una gama de complicaciones: algunas que ponen en peligro la vida (como toxicidad hepática, acidosis láctica, pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad y mielosupresión); otras que comprometen la adherencia y la calidad de vida (como síntomas gastrointestinales y del sistema nervioso central, fatiga, neuropatía periférica, cambios en la distribución corporal de la grasa –lipodistrofia- y el aumento en la fragilidad ósea) y otras (como dislipidemia, resistencia a la insulina, daño renal) que incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares ^{1,2,3}.

Complicaciones agudas que ponen en peligro la vida

Toxicidad hepática

La toxicidad hepática ha sido la complicación potencialmente grave, asociada a fármacos, más frecuente; si bien, la gravedad de este efecto adverso es variable y lo habitual es que su intensidad sea leve a moderada. Esta complicación suele asociarse a otros factores predisponentes, tales como la coinfección con virus hepatotrópicos (virus de hepatitis B y hepatitis C), alcoholismo, la ingesta de otros medicamentos hepatotóxicos (particularmente rifampicina), hipertransaminasemia al inicio del antirretroviral, trastornos metabólicos, degeneración grasa, enfermedades oportunistas o neoplasias que afectan al hígado ^{4,5,6}.

A la gran mayoría de los antirretrovirales se les ha atribuido un potencial hepatotóxico; sin embargo, no ha sido posible establecer con precisión la incidencia y gravedad del daño al hígado de los diversos antirretrovirales en particular y por ende no se pueden comparar entre ellos (de manera individual o entre clases) en términos de cuáles son de mayor riesgo a este efecto secundario. Sin embargo, en términos generales se tienen los siguientes conceptos: 1) la adición de ritonavir a dosis bajas a los inhibidores de proteasa no aumenta el riesgo de daño hepático comparado a cuando no se hace este tipo de reforzamiento farmacológico; 2) es posible que el tipranavir curse con mayor hepatotoxicidad que el

resto de los inhibidores de proteasa (probablemente porque se dá con una dosis mayor de ritonavir, 400mg al día); 3) al parecer, los análogos de nucleós(t)idos con menor toxicidad mitocondrial (ABC, 3TC, FTC y TDF) tienen un perfil mas benigno que los otros fármacos de esta familia (AZT, d4T y ddI) y 3) en el caso de los no-nucleósidos, parece que éstos con mayor frecuencia cursan con reacciones de hipersensibilidad (inmunoalérgicas) que involucran al hígado, en los primeros días de su inicio⁷. Durante el uso prolongado de los no-nucleósidos, particularmente en los pacientes coinfectados con virus de la hepatitis B o C, hay una tendencia a una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas, las cuales habitualmente remiten espontáneamente, siendo raro que condicionen toxicidad grave. En el caso de la nevirapina, se han informado casos graves, cuyos efectos se presentan dentro de los 3 primeros meses de inicio del medicamento en dos terceras partes de los casos. Esta reacción es más común en mujeres embarazadas, y tienen más riesgo las mujeres (en general) que inician la nevirapina con una cuenta de células CD4 mayor a 250 cel/mm³ y los hombres con más de 400 cel/mm³. Generalmente el evento es asintomático o con síntomas inespecíficos (tales como anorexia, pérdida de peso o fatiga); en aproximadamente la mitad de los pacientes con síntomas se presenta además con erupción cutánea (reacción de hipersensibilidad).

En el caso de lamivudina, emtricitabina o tenofovir, los pacientes con infección con virus B de la hepatitis pueden desarrollar una reactivación grave de la hepatitis cuando inician, se les suspende, o se desarrolla resistencia viral a estos antivirales.

Para prevenir y vigilar la hepatotoxicidad se recomienda: en el caso de la nevirapina, evaluar el nivel de las aminotransferasas al inicio y a las semanas 2, 4, 8 y 12 y posteriormente, cada 3 meses (AIII). El tipranavir reforzado está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y aún cuando no haya daño preexistente el paciente requiere un seguimiento particularmente estrecho con pruebas de función hepática (AIII). En el caso de todos los demás antirretrovirales se recomienda repetir la medición de las aminotransferasas séricas por lo menos cada 3 o 4 meses e incluso más frecuentemente en pacientes en alto riesgo (AIII).

Para una mejor toma de decisiones de la conducta a seguir, se recomienda realizar una graduación del daño hepático mediante una escala de toxicidad estandarizada. La recomendada por el Grupo de ensayos clínicos en SIDA (ACTG) establece que los pacientes con AST y ALT

dentro de los niveles de referencia antes del tratamiento sean clasificados de acuerdo a los cambios en relación al valor de límite superior normal (LSN) que indica el laboratorio en particular. La clasificación es de la siguiente manera: grado 0 (menor a 1.25 veces el LSN), grado 1 o leve (de 1.25 a 2.5 veces el LSN), grado 2 o moderada (de 2.6 a 5 veces el LSN), grado 3 o grave (de 5.1 a 10 veces el LSN) y grado 4 o potencialmente letal (más de 10 veces el LSN). En los pacientes con daño preexistente (por ejemplo hepatitis viral crónica) y con aminotransferasas elevadas antes de la terapia antirretroviral se clasifican en relación al valor basal (mas que el LSN) de la siguiente manera: grado 0 (menor a 1.25 veces el valor basal), grado 1 (de 1.25 a 2.5 veces el valor basal), grado 2 (de 2.6 a 3.5 veces el valor basal), grado 3 (de 3.6 a 5 veces el valor basal) y grado 4 (mas de 5 veces el valor basal)⁴.

Si hay la sospecha de que la elevación de estas enzimas esté asociada a una reacción de hipersensibilidad o a acidosis láctica, si se documenta descompensación de la función hepática o toxicidad grado 3 o grado 4 (aún en la ausencia de sintomatología), debe suspenderse de inmediato todo el esquema de antirretrovirales y los demás medicamentos hepatotóxicos. Una vez que los síntomas de daño hepático hayan remitido debe diseñarse un nuevo esquema de medicamentos sin el fármaco que se sospeche como el causante del daño al hígado.

En los grados 1 y 2 de hepatotoxicidad, debe individualizarse la conducta a seguir. Si hay esteatosis hepática se recomienda primeramente modificar sus condicionantes. Si el paciente está tomando un antirretroviral con alto potencial hepatotóxico, una opción es sustituirlo por uno con menor riesgo de daño, con las salvedades anteriormente mencionadas. Puede continuarse con el mismo esquema de medicamentos, con una vigilancia periódica de las aminotransferasas séricas, pues no es raro que haya el regreso a la normalidad de las mismas de manera espontánea (BIII). Sin embargo, hay casos en que la elevación de las enzimas persista, sin que se sepa sus consecuencias a largo plazo.

En caso de ocurrir alguna alteración en la función hepática lo primero que se debe hacer es descartar otras posibles causas del daño al hígado; tales como: alcoholismo, hepatitis viral o reactivación de hepatitis crónica por virus B (por haber iniciado o suspendido 3TC, FTC o TDF). Es importante recordar que es frecuente la ictericia con el uso de indinavir y de atazanavir, lo cual no justifica su suspensión si se documenta que la única alteración en las pruebas de función hepática es la hiperbilirrubinemia indirecta (AIII).

Acidosis láctica

La acidosis láctica está relacionada con toxicidad mitocondrial producida por el uso de ITRAN principalmente con zidovudina, estavudina y didanosina⁸. Son factores de riesgo la combinación de estavudina con didanosina, didanosina con ribavirina, el uso prolongado de ITRAN, ser mujer, obesidad y el embarazo. Esta complicación conlleva una mortalidad de hasta el 50%, particularmente en los pacientes con hiperlactatemia mayor a 10 mmol/l⁷. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas e incluyen la presencia de náusea, anorexia vómito, dolor abdominal, pérdida de peso y fatiga que pueden evolucionar rápidamente a polipnea, taquicardia, ictericia, debilidad muscular, cambio del estado mental, hasta llegar a la falla multiorgánica. Las alteraciones de laboratorio consisten en incremento en el lactato sérico (mas de 5 mmol/L), pH arterial bajo (hasta menos de 7), bicarbonato bajo, incremento en la brecha aniónica (“anion gap”) incremento en las enzimas hepáticas y pancreáticas y alargamiento de los tiempos de coagulación⁹.

Cuando la hiperlactatemia se encuentra entre 5 a 10 mmol/l se recomienda la suspensión inmediata de los ARV y la atención en una unidad de cuidados intensivos (AIII). Se recomienda medir el lactato sérico solo en los pacientes con bicarbonato sérico bajo, brecha aniónica alta o con síntomas sugerentes; no se recomienda el monitoreo rutinario de ácido láctico (BIII). Esta complicación es una de las razones por las que actualmente se recomienda iniciar la terapia con un eje de ITRAN con menor toxicidad mitocondrial, tales como ABC, TDF, 3TC y FTC.

Pancreatitis

La pancreatitis aguda es una complicación grave asociada al uso de ITRAN, especialmente cuando se utilizan didanosina y estavudina. Se ha presentado en 2 a 3% en estudios controlados. Un nivel elevado de triglicéridos (mayor a 500 mg/dL) puede dar lugar a pancreatitis y asociarse con acidosis láctica. Esta complicación obliga a la suspensión de los ARV y el abordaje y tratamiento adecuados de la pancreatitis. Al momento de reiniciar el tratamiento ARV se deben evitar los fármacos asociados con toxicidad mitocondrial.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son idiosincrásicas para un fármaco o familia de fármacos y suponen de 5 a 10% de todas las reacciones tóxicas medicamentosas.

La reacción de hipersensibilidad aguda asociada con el abacavir se ha presentado (como sospecha clínica) en alrededor del 8% de los pacientes en ensayos clínicos; 5% en análisis retrospectivos y la frecuencia de este efecto adverso se ha reducido significativamente mediante el escrutinio antes de iniciar el abacavir con la búsqueda del marcador genético (haplotipo) HLA_B*5701. En promedio, la primera reacción se presenta a los 9 días de iniciado el antirretroviral y alrededor del 90% de las reacciones ocurren dentro de las primeras 6 semanas. Habitualmente se presentan (en orden decreciente) más de 2 a 3 de los siguientes signos y síntomas: hipertermia elevada, erupción cutánea difusa, malestar, náusea, cefalea, mialgias, escalofríos, diarrea, vómito, dolor abdominal, disnea, artralgias y síntomas respiratorios. Si se continúa con el medicamento, esta sintomatología se agrava hasta llegar a la hipotensión, la dificultad respiratoria y el estado de choque; por lo que la indicación (una vez descartadas otras posibles causas de síndrome) es suspender de inmediato el abacavir y cambiarlo por otro ITRAN con lo que la mayoría de los signos y síntomas desaparecen en un lapso de 48 horas. Si después de suspendido el abacavir, éste se reanuda puede ocurrir una segunda reacción de mayor intensidad, tipo anafilaxia, potencialmente fatal, por lo que esta conducta está proscrita (AIII).

Con la nevirapina puede ocurrir una reacción de hipersensibilidad con falla hepática. El máximo riesgo de este evento es dentro de las primeras 6 semanas de iniciada, si bien puede ocurrir hasta dentro de las 18 semanas. La reacción se presenta de manera abrupta con sintomatología tipo influenza, con dolor abdominal, ictericia e hipertermia con o sin erupción cutánea. Este cuadro puede progresar a falla hepática fulminante, particularmente en quienes presentan el rash. Puede ocurrir rabdomiolisis junto con el daño hepático. Los factores de riesgo son: 1) cuentas altas de células CD4 al iniciar el tratamiento (vease tabla 9), 2) género femenino (las mujeres tienen un riesgo 3 veces mayor que los hombres) y 3) los individuos sin infección con VIH cuando reciben nevirapina como profilaxis postexposición. Para disminuir el riesgo de esta reacción se recomienda: 1) iniciar la nevirapina de manera escalonada (en un periodo de 2 semanas), 2) evitar su prescripción con cuentas de células CD4 altas, 3) no usar nevirapina como profilaxis postexposición, 4) aleccionar al paciente a que contacte de inmediato a su médico ante la aparición de signos de alarma, 5) vigilar el nivel de aminotransferasas séricas (ALT y AST) cada 2 semanas durante el primer mes, después mensualmente durante 3 meses y después, de manera trimestral y 6) medir ALT y AST en aquellos pacientes que presenten erupción cutánea (AIII).

Se ha reportado el síndrome de Stevens-Johnson con la exposición a nevirapina, efavirenz y, menos frecuentemente, al amprenavir.

Mielosupresión

La Zidovudina puede asociarse con supresión medular, que se manifiesta en las primeras semanas a meses de uso del fármaco; se presenta como anemia (habitualmente macrocítica) a veces grave (menos de 7 g/dL) o leucopenia, a veces grave (menos de 500 PMN/mm³). El riesgo es mayor para las personas con enfermedad avanzada, así como para quienes reciben tratamientos concomitantes con fármacos potencialmente supresores de la hematopoyesis (cotrimoxazol, ganciclovir, alfa interferón) o que puedan causar hemólisis (ribavirina). Esta complicación se maneja sustituyendo la zidovudina por otro ITRAN activo. Se recomienda vigilancia con biometría hemática al menos cada 3 meses en los pacientes que reciben AZT (e incluso más frecuente en los pacientes en alto riesgo) (BIII).

Complicaciones con consecuencias a largo plazo

Dislipidemias

Varios antirretrovirales, de las tres principales familias, se han asociado con diversas alteraciones en los lípidos séricos. Estos efectos usualmente ocurren en semanas o meses de iniciada la terapia^{10, 11}.

Las dislipidémico por el uso de los de IP incluyen principalmente la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia; sobre todo a expensas del colesterol de baja densidad (col-LDL) ya que el nivel del colesterol de alta densidad (col-HDL) generalmente no cambia o tiende a incrementarse en menor cuantía. La magnitud del efecto en los lípidos es diferente según el IP en particular, de tal forma que se pueden ordenar como de mayor a menor efecto dislipidémico de la siguiente manera (de mayor a menor efecto): TPV/r > LPV/r = FPV/r > IDV/r > SQV/r > ATV/r y DRV/r (siendo estos 2 últimos los que con menor frecuencia se asocian a dislipidemia).

Los ITRAN se asocian con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia (por incremento del col-LDL); el d4T, el ddI y el AZT con mayor magnitud que el ABC, 3TC, FTC, TDF.

Los ITRNN también pueden causar dislipidemia, aunque generalmente

en menor magnitud que lo observado con los IP. El uso de los NN se asocia con incrementos importantes en el col-HDL, en una magnitud no vista con los IP. El EFV eleva el colesterol total, incluyendo al col-HDL, por lo que el incremento del colesterol no-HDL es insignificativo. Los pacientes que reciben NVP tienen incrementos menores de los triglicéridos y mayores en col-HDL (con mayor disminución del cociente col-total/col-HDL) en comparación a quienes reciben EFV.

Los individuos quienes, al iniciar estos medicamentos, cursan ya con hiperlipidemias, son más propensos a desarrollar los cambios mencionados.

Se recomienda realizar el monitoreo del perfil de lípidos en ayuno (de al menos 12 horas) basal y a los 3 a 6 meses después de inicio del esquema y posteriormente anualmente o más frecuente en los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular o con dislipidemia desde el inicio de la terapia antirretroviral (BIII).

Cuando ocurre alguna de estas alteraciones lipídicas se recomienda una o más de las siguientes conductas: modificar estilos de vida, tales como dieta, realizar ejercicio y suspender el hábito tabáquico y el consumo de alcohol; controlar la hipertensión y la hiperglicemia y cambiar (sin sacrificar la eficacia antiviral) a medicamentos con menor propensión a causar dislipidemia. El uso de fármacos hipolipemiantes debe ser de acuerdo los lineamientos del NCEP-ATP III¹². En caso de utilizar hipocolesterolemiantes, las estatinas que pueden usarse porque no tienen interacciones farmacológicas significativas con los IP son la pravastatina como droga de elección y la atorvastatina (a menor dosis) la cual tiene mayor efecto en reducción de triglicéridos. La hipertrigliceridemia mayor a 500 mg/dl (cifra a la cual aumenta el riesgo de pancreatitis aguda) requiere manejo farmacológico con fibratos (fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo)¹³. Debe evitarse la combinación de fibratos con estatinas por el mayor riesgo de toxicidad hepática, muscular y renal (BIII). Es importante consultar las posibles interacciones entre todos estos fármacos y los antirretrovirales¹⁴.

Resistencia a la insulina/diabetes mellitus

Los antirretrovirales asociados con estas alteraciones metabólicas son los análogos de la timidina (estavudina y zidovudina); algunos IP también se han relacionado, si bien se desconoce si es un efecto de la toda clase de medicamentos. Se puede presentar semanas a

meses de iniciada la terapia. En la cohorte D:A:D la tasa anual de incidencia de diabetes fue de casi 6 casos en 1,000 personas¹⁵. Para disminuir este riesgo se recomienda el uso de ITRAN que no sean análogos de timidina y/o el uso de NN como tercer componente. Para una detección oportuna del problema, se recomienda la vigilancia de glicemia en ayuno basal, 2 a 8 semanas de iniciar un nuevo esquema y después, cada 3 a 6 meses. Para el manejo de esta complicación consulte los lineamientos por expertos^{16,17}.

Nefrotoxicidad

El indinavir y el tenofovir están asociados a disfunción renal; en particular, el tenofovir puede producir toxicidad tubular proximal^{18,19}. El daño al riñón puede ocurrir de semanas a meses después del inicio de estos antivirales y de detectarse este efecto adverso y suspender el antirretroviral causante, de manera oportuna, el daño puede ser reversible. El riesgo es mayor en quienes tienen ciertas co-morbilidades (tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus o coinfección con virus de la hepatitis C), historia de enfermedad renal, niveles elevados de creatinina antes de iniciar con el antirretroviral o en quienes reciben medicamentos potencialmente nefrotóxicos o inhibidores de proteasa reforzados, de manera concomitante. En el caso particular del tenofovir, es mayor el riesgo a mayor edad, bajo peso corporal, cuenta baja de células CD4, e historia de nefrotoxicidad por adefovir. Cuando ocurre daño renal asociado con indinavir, suele no haber síntomas y es raro que progrese a insuficiencia renal terminal; se manifiesta por aumento en el nivel de creatinina sérica, piuria e hidronefrosis (o atrofia renal).

En el caso de tenofovir la presentación puede ser desde un estado asintomático a signos de diabetes insípida, nefritis intersticial, falla renal aguda o Síndrome de Fanconi (debilidad y mialgias). A nivel de laboratorio, las manifestaciones son elevación de la creatinina sérica, albuminuria/proteinuria, hipofosfatemia, hipokalemia y acidosis metabólica sin aumento de la brecha aniónica (acidosis tubular renal); glucosuria y calciuria.

Se recomienda medir proteinuria así como urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, bicarbonato y fósforo séricos, antes del comienzo del tenofovir, a las 2 a 8 semanas de su inicio y después, cada 3 a 6 meses y realizar examen general de orina al inicio y después, cada año (BIII). El grado de función renal debe evaluarse mediante la estimación de la depuración de creatinina usando la fórmula de Cockcroft y Gault o con la formula MDRD.

En caso de elevación progresiva de azoados se deben sustituir estos fármacos. En pacientes con depuración de creatinina menor a 50 ml/min y mayor a 10 ml/min, debe ajustarse la dosis del tenofovir (AIII); sin embargo la seguridad de dar el antiviral en estas condiciones no está aún bien definida. No se recomienda el uso de tenofovir en pacientes con una depuración de creatinina menor a 10 ml/min (AIII).

Nefrolitiasis, urolitiasis y/o cristaluria

Estas están asociadas a indinavir, atazanavir y a fosamprenavir y pueden ocurrir en cualquier momento después de iniciado el antirretroviral, particularmente cuando se reduce la ingesta de líquidos. Estas complicaciones se manifiestan por dolor en fosas renales o en abdomen (que puede ser muy intenso), disuria, polaquiuria, piuria, hematuria, cristaluria y, menos habitualmente, con elevación de la creatinina sérica o insuficiencia renal aguda.

Para evitar este efecto adverso se recomienda la ingesta diaria de al menos 1.5 a 2 litros de líquidos (sin cafeína, de preferencia agua). Conviene la vigilancia con creatinina sérica y examen general de orina cada 3 a 6 meses (BIII)

Osteopenia y osteoporosis

La pérdida de masa ósea conlleva un mayor riesgo de fracturas. Se ha descrito una frecuencia de osteopenia (definida por un score-t en la densitometría ósea entre menos 1 a menos 2.5) de entre 20 y 54% y de 2% a 27% de osteoporosis (definida por un score-t en la densitometría ósea menor a menos 2.5) en pacientes bajo tratamiento antirretroviral; si bien la propia infección viral y el consecuente estado inflamatorio crónico pudieran contribuir a esta patología²⁰. Cierta evidencia apunta a que probablemente tras el inicio de la terapia antirretroviral con tenofovir y estavudina se acelera la pérdida de masa mineral ósea²¹. Se ha observado que en un periodo de seguimiento de 96 semanas la tasa de pérdida ósea es semejante entre el efavirenz y el lopinavir reforzado. Los factores de riesgo, el tratamiento y la prevención de este trastorno son semejantes a los de la población general²⁰. En casos con factores de riesgo, se recomienda realizar una densitometría ósea (DEXA-scan) basal y si ésta es anormal hacer un seguimiento con este estudio, con una frecuencia que no está claramente definida.

Osteonecrosis

En un tiempo se asoció este fenómeno al uso de los primeros IP, sin embargo, en la actualidad hay incertidumbre sobre qué tanto es por uso de antirretrovirales o por la propia infección por VIH. Al inicio, la sintomatología es insidiosa con dolor leve a moderado periarticular. Lo más común es que se afecte una o ambas cabezas femorales, si bien otros huesos pueden verse también afectados. La edad, el uso de corticosteroides, el alcohol, la diabetes, la dislipidemia y la infección por VIH avanzada, son factores que aumentan el riesgo. Su manejo va, desde medidas conservadoras (disminución de peso de carga a la articulación, analgésicos) hasta cirugía (descompresión, injerto óseo, artroplastia total).

Enfermedad cardiovascular

Es posible que los pacientes infectados con el VIH tengan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular comparado con individuos sin la infección; esto con base a los resultados de varios estudio epidemiológicos. Sin embargo es aún controversial el qué tanto el virus y la terapia antirretroviral realmente tengan un papel causal. Ambos, el virus y la terapia, pudieran contribuir a una mayor frecuencia observada de enfermedad arterial a través de 4 explicaciones: 1) el VIH ser simplemente un marcador de una subpoblación con una mayor prevalencia de factores de riesgo bien conocidos (por ejemplo, que los individuos infectados fumen mas que los no infectados); 2) que el virus o los antirretrovirales determinen una mayor frecuencia y/o gravedad de factores de riesgo tradicionales (por ejemplo, su efecto adverso en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa), 3) que el virus o los antirretrovirales influyan en la patogenia por mecanismos diferentes a los tradicionalmente conocidos (es decir, por sus efectos pro inflamatorios, pro coagulantes y/o en la disfunción endotelial) y 4) alguna combinación de las anteriores²².

Uno de los estudios más grandes que han analizado el posible efecto de los antirretrovirales en incrementar el riesgo de infarto al miocardio es el estudio DAD (por sus siglas en inglés: Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs). Varios análisis de la información proveniente de una cohorte de más de 23,000 personas que viven con VIH han apuntado a lo siguiente: 1) hay un incremento directamente proporcional entre el tiempo de exposición a terapia antirretroviral y la incidencia de infarto al miocardio, 2) al evaluar por clase

de medicamento, hay un aumento en este riesgo por tiempo de uso de inhibidores de proteasa, mas no así, con el uso de los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos y 3) a una asociación con el uso reciente de abacavir o didanosina²³⁻²⁵. El si realmente estos 2 inhibidores de la transcriptasa reversa son causantes de enfermedad coronaria es motivo de controversia, dado que el análisis subsiguiente de otros estudios ha arrojado resultados inconsistentes.

En resumen, hay evidencia que sugiere que el uso de antirretrovirales (y en particular los inhibidores de proteasa, abacavir y didanosina), pudieran aumentar el riesgo de enfermedad coronaria; solo en parte atribuible a dislipidemia proaterogénica y posiblemente además por otros mecanismos. Es de señalarse, sin embargo: 1) que el posible incremento relativo en dicho riesgo se traduce, en todo caso, en un aumento pequeño en el número absoluto de eventos cardiovasculares; 2) que si existe una mayor frecuencia de enfermedad, posiblemente sea de manera significativa solo en ciertas subpoblaciones, con un riesgo inherentemente mayor que la población general (en personas con síndrome metabólico, fumadores, ciertos genotipos) y 3) que cualquier incremento en el riesgo de enfermedad arterial es sobrepasado por los muy importantes beneficios clínicos de la terapia antirretroviral combinada (incluyendo su efecto en disminuir la activación inmune persistente, que a su vez es un factor de riesgo de aterosclerosis). Debe ponderarse cuidadosamente el papel relativo de estos medicamentos en la patogenia de la vasculopatía prematura ya que tendrá un mayor impacto el tomar medidas encaminadas al control del tabaquismo, evitar el sedentarismo y mejorar la dieta, que el cambiar o evitar el uso de ciertos antirretrovirales (BIII).

Lipodistrofia

Hay 2 tipos de lipodistrofia, que se presentan de manera aislada o simultánea:

Lipoatrofia, consistente en la pérdida de grasa subcutánea periférica. Clínicamente se manifiesta por adelgazamiento gradual (tras meses de tratamiento) de las extremidades y nalgas, afilamiento de la cara (pérdida de la grasa de las mejillas); asociada al uso de análogos de nucleósidos (a mayor toxicidad mitocondrial mayor frecuencia de lipoatrofia, por lo que d4T > AZT, ddI > TDF, ABC, 3TC, FTC) sobre todo si se combina con efavirenz. Se recomienda evitar, en la medida de lo posible, el uso de los análogos de la timidina (d4T y

AZT) o sustituirlos (si se tiene bajo riesgo de perder el control viral) por abacavir o tenofovir. Esta última medida puede prevenir, hacer mas lenta o parar la progresión de la lipoatrofia y en el mejor de los casos (raramente) revertirla (y solo de manera parcial). Otras medidas farmacológicas no han probado ser útiles de manera convincente. La lipoatrofia facial puede manejarse con inyecciones de ácido poli-L-láctico (u otros rellenos). Ante lo poco que puede hacerse por resolver el problema lo mejor es prevenir esta complicación utilizando preferentemente, sobretodo en la terapia de inicio, ejes de análogos de nucleós(t)idos con tenofovir (o abacavir) y emtricitabina (o lamivudina).

Lipohipertrofia, consistente en el acumulo de grasa en el abdomen (grasa visceral), en la región dorsocervical (grasa subcutánea –giba dorsal-) y aumento de volumen de mamas; asociada al uso de inhibidores de la proteasa, a los no nucleósidos y a los análogos de la timidina. Las alternativas de manejo son: liposucción del colchón de grasa dorsocervical; dieta y ejercicio, hormona de crecimiento humana recombinante y análogos del factor de liberación de la hormona de crecimiento (con resultado alentadores pero aún preliminares y con el inconveniente de que pueden agravar la lipoatrofia). En ocasiones, el cambio de lopinavir reforzado por atazanavir reforzado, ha mostrado tener resultados satisfactorios²⁶(CI).

Efectos adversos que comprometen la calidad de vida a corto plazo

Efectos sobre el sistema nervioso central

El Efavirenz se asocia con una serie de manifestaciones neurológicas que aparecen desde los primeros días de tratamiento y más de la mitad de los pacientes pueden llegar a tener uno o más de los siguientes síntomas: insomnio, mareo, somnolencia, dificultad para concentrarse, sueños anormales (“vividros”) y con menos frecuencia: depresión, alucinaciones, exacerbación de alteraciones psiquiátricas, psicosis e ideas suicidas. La mayoría de estos síntomas aminoran o remiten después de 2 a 4 semanas de iniciado el antirretroviral. Si esto no ocurre y el efecto tiene un impacto significativo en la calidad de vida de la persona tratada (o exacerba alguna alteración psiquiátrica) debe valorarse la suspensión y sustitución de este fármaco. La manera de prevenir estos efectos adversos es con la indicación de que el paciente ingiera el efavirenz en ayuno (una hora antes o 2 después de la cena) por la noche. Se debe sugerir que

restrinja las actividades riesgosas durante las primeras 2 a 4 semanas de la terapia (BIII).

Intolerancia gastrointestinal

Se asocia con todos los inhibidores de la proteasa, zidovudina y didanosina. El ingerir estos antirretrovirales con alimentos (a excepción de la didanosina, que debe tomarse con el estómago vacío) puede reducir los síntomas. Las molestias pueden llegar a remitir espontáneamente con el tiempo; de persistir, considerar la prescripción de antieméticos o antidiarreicos durante tiempos variables.

Neuropatía periférica

Está asociada al uso de didanosina (ddl), de estavudina (d4T) y, sobre todo, a la combinación de ambas ("drogas d"); suele aparecer semanas a meses después de su inicio (más pronto en pacientes con neuropatía pre-existente) y más frecuentemente en quienes ingieren simultáneamente medicamentos neurotóxicos o en individuos con enfermedad avanzada (cuenta baja de células CD4). Se manifiesta con disestesias y parestesias en pies, que progresa a dolor neuropático de las extremidades inferiores, llegando a inhabilitar al paciente por déficit motor y sensorial grave. En etapas avanzadas puede ser irreversible a pesar de suspender el antirretroviral causante. Se recomienda evitar, en la medida de lo posible, el uso de estos antirretrovirales; si se utilizan y se manifiesta el daño neurológico, suspender y sustituirlos (si hay alternativas) y evaluar el uso de antineuríticos (gabapentina, pregabalina, antidepresivos tricíclicos, lamotrigina, carbamacepina - cuidando las posibles interacciones farmacológicas - tramadol, narcóticos).

Referencias

1. Currier JS, Havlir D.V Complications of HIV Disease and Antiretroviral Therapy. *Top HIV Med.* 2004;12(1):31-9
2. Keiser O, Fellay J, Opravil M, et al. Adverse events to antiretrovirals in the Swiss HIV Cohort Study: effect on mortality and treatment modification. *Antivir Ther.* 2007;12(8):1157-64.
3. Núñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management. *Journal of Hepatology.* 2006;44(1 Suppl):S132-9.
4. Núñez M. Clinical Syndromes and Consequences of Antiretroviral-Related Hepatotoxicity. *Hepatology* 2010;52:1143-55.
5. Swlkowsky MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA.* 2000;283(1):74-80.
6. Dieterich DT, Robinson PA, Love J, et al. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2004;38(Suppl 2):S80-89.
7. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis.* 2004;38(8):e79-80
8. Moyle GJ, Data D, Mandalia S, et al. Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. *AIDS.* 2002;16(10):1341-49
9. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2004;53:10-4

10. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004; 189:1056-74.
11. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009;23(9):1109-18.
12. Schambelan H, Benson C, Carr A, et al. Management of Metabolic Complications Associated with Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *JAIDS*. 2002;31:257-75.
13. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37:613-27.
14. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1224-29.
15. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007;13(Suppl 1):1-68.
16. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S1-104.

17. Szczech L. Renal Dysfunction and Tenofovir Toxicity in HIV-infected Patients. . *Top HIV Med.* 2008;16 4):122-6.
18. Rodriguez-Novoa S, Alvañez E, Labarga P, et al. Renal toxicity associated with tenofovir use 2010 *Exp Opin Drug Saf*; 9 (4): 5545-59
19. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduce bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS.* 2008;22(3):395-402.
20. Brown TT, McComsey GA, King MS, et al. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(5):554-61.
21. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, et al. Epidemiological Evidence for Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients and Relationship to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Circulation.* 2008;118:e29-e35.
22. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2003;349(21):1993-2003.
23. The DAD Study Group.. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. The . *N Engl J Med.* 2007;356(17):1723-35.
24. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *The Lancet.* 2008;371:1417-26.
25. Stanley TL, Joy T, Hadigan CM, et al. Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV-infected patients. *AIDS.* 2009; 23(11):1349-57.
26. Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW, Yip B, Wynhoven B, Woodward J, Brumme CJ, Mo T, Alexander CS, Montaner JS. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;191:339-347.

Anexo II

EXPOSICIÓN OCUPACIONAL AL VIH EN TRABAJADORES DE LA SALUD: PREVENCIÓN Y PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN

En estudios prospectivos de trabajadores de la salud, el riesgo promedio de adquisición de la infección por el VIH posterior a una exposición percutánea con sangre contaminada, se estima del 0.3% (IC 95%= 0.2-0.5%)¹ y posterior a una exposición en mucosas del 0.09% (IC 95%=0.006%-0.5%)^{2,3}. El riesgo de transmisión posterior a exposición con otros fluidos o tejidos contaminados, diferentes a la sangre, no ha sido cuantificado pero probablemente sea considerablemente menor que la exposición a esta última. Las siguientes recomendaciones están encaminadas al manejo del personal de salud (médicos, enfermeras, dentistas, químicos, empleados, estudiantes o voluntarios) que han sido expuestos a sangre o fluidos corporales potencialmente contaminados con el VIH, VHB y/o VHC durante el desempeño de su actividad laboral (exposición ocupacional).

El riesgo de adquirir la infección por VIH, VHB o VHC a través de la exposición ocupacional, varía dependiendo de los siguientes factores:

1. Tipo, mecanismo y gravedad del accidente.

- Los fluidos corporales que se consideran potencialmente infecciosos son: sangre y sus derivados, LCR, líquido sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico. Si bien el semen y secreciones vaginales han sido implicados en la transmisión sexual del VIH, no se han asociado a transmisión ocupacional del mismo. Las secreciones nasales, saliva, esputo, sudoración, lágrimas, vómito, orina y heces no se consideran potencialmente infecciosos salvo que contengan sangre visible. El riesgo varía de acuerdo al dispositivo con el que se produce la lesión, siendo éste mayor cuando el accidente sucede con una aguja hueca visiblemente contaminada con sangre del paciente, si el procedimiento practicado fue la colocación de la aguja en una vena o arteria, o si se ocasionó una herida profunda en el trabajador de la salud (TS). También se han reportado casos secundarios a laceración con objeto cortante. Otros factores que aumentan el riesgo de transmisión son la exposición de piel y mucosas no íntegras a sangre o fluidos corporales potencialmente contaminados con el VIH (ej dermatitis, abrasiones o laceraciones).

2. Características de la Fuente

- Si no se conoce el estado serológico de la persona fuente o existe un resultado serológico no reactivo con sospecha clínica elevada, debe considerarse que existe riesgo potencial de que ésta se encuentre infectada o en periodo de ventana.
- El riesgo se encuentra incrementado cuando se conoce que la persona tiene diagnóstico confirmado de VIH, VHB y/o VHC, o en caso de que el paciente fuente se encuentra con carga viral ARN de VIH detectable con o sin tratamiento antirretroviral.

Exposición ocupacional al VIH en trabajadores de la Salud: Prevención y profilaxis post-exposición.

Las siguientes son recomendaciones de uso de medicamentos antirretrovirales para prevenir la infección por el VIH posterior a una exposición ocupacional. Se presentan esquemas de dos o más ARV, basados en la categoría de riesgo de transmisión, representado por el tipo de exposición y el seroestatus de la fuente (**Tabla IIA**)

Si se decide administrar profilaxis post-exposición (PPE), deberá iniciarse lo más temprano posible, idealmente dentro de las primeras 4 hrs postexposición. La utilidad del tratamiento es cuestionable si han transcurrido más de 36 hrs. La duración de la terapia deberá ser de 4 semanas, y el clínico debe insistir en la importancia de alcanzar una adecuada adherencia y terminar el tratamiento para lograr el objetivo inicial. Es importante recordar que aproximadamente un 50% de los TS presentarán al menos un efecto adverso asociado al tratamiento ARV⁵, por lo que estos deberán ser tomados en consideración a la hora de elegir el esquema y advertir al TS de su posible presentación. En caso de requerirlo, modificar el tratamiento.

La decisión de cuántos y cuáles ARV utilizar se basa en gran parte en el conocimiento teórico. Así, se prefieren combinaciones de medicamentos que actúen en por lo menos dos sitios activos de la replicación viral.

En el caso de exposición de bajo riesgo se recomienda la utilización de un esquema basado en dos medicamentos INTR, particularmente porque se asocian a una menor toxicidad, con lo que se favorece el cumplimiento 120.

En el caso de que se conozca o se sospeche la presencia de cepas resistentes en el paciente fuente (paciente con CV >1,000 cop/mL en presencia de tratamiento ARV o progresión de la enfermedad), debe

considerarse la inclusión de dos fármacos activos (valorar historia de tratamiento antirretroviral y de existir, los resultados de ensayos de resistencia de la fuente), yya que se ha documentado la transmisión ocupacional de cepas resistentes 7-11.

Recomendaciones para la selección del regimen de PPE

La selección del esquema ARV con fines de profilaxis postexposición debe poner en la balanza el riesgo de adquisición por el VIH y el potencial de toxicidad asociada a los medicamentos. No hay un esquema único que pueda ser recomendado como profilaxis y la decisión de utilizar dos o más medicamentos es empírica tomando en consideración el tipo de exposición y el riesgo asociado de contagio por la misma, el estatus del paciente fuente, la posibilidad de cepas resistentes, la tolerabilidad del esquema y las características del TS (enfermedades concomitantes, potencial de interacciones farmacológicas, etc). (**Tabla IIA**)

En caso de duda, se deberá iniciar la proxilaxis y posteriormente, consultar a un experto para que realice las modificaciones necesarias.

La mayoría de las PPE requerirán esquemas con dos medicamentos (estas combinaciones son también preferidas en esquemas que contendrán un IP/r ó Efavirenz):

- AZT + 3TC ó FTC
- D4T + 3TC ó FTC
- TDF + 3TC ó FTC

Los TS que requieran esquema con 3 ó hasta 4 medicamentos deben ser considerados exposiciones de muy alto riesgo o que incluyen una fuente en la que se considera factible la presencia de cepas resistentes, cuyo 3er componente sea un IP/r.

Debido a su potencial de eventos adversos serios, no se recomienda el uso de ABC, ddl+d4T ó NVP, esta última debido a su potencial hepatotoxicidad en personas con CD4 >250 como se presume sea el caso del TS

Seguimiento

Cualquier TS que tenga un episodio de exposición potencial al VIH, reciba o no terapia profiláctica deberá tener seguimiento clínico y serológico estrictos.

Evaluación del riesgo de infección. En primer lugar es importante determinar el estado serológico de la fuente. Si la fuente es seropositiva conocida, el protocolo establecido es vigente y debe seguirse; si se determina por prueba rápida o estándar que la fuente es seronegativa, se recomienda suspender la profilaxis. Recordar las consideraciones expresadas acerca de aquellos pacientes fuente en que se sospeche período de ventana. Para el TS se deberá determinar una prueba de ELISA para VIH basal, para determinar las condiciones al momento del accidente. Si el TS es seronegativo, independientemente de la decisión de iniciar terapia profiláctica, se recomienda repetir la prueba a las 2 semanas de la exposición con seguimiento serológico a las 6, 12 y 24 semanas.

Evaluación de seguridad. Se requiere evaluación clínica para determinar la tolerabilidad y adherencia del régimen a las 72 horas de iniciado, cuando hayan transcurrido 2 semanas y al término de la terapia. El monitoreo bioquímico se recomienda con BH, QS, PFH, idealmente a nivel basal, a los 15 días del inicio y al término de la terapia.

El TS debe ser asesorado en tomar las precauciones necesarias durante las 6-12 semanas postexposición: evitar donar sangre u órganos, evitar la lactancia al seno materno y embarazo.

Referencias

1. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis.* 2005;191:150-158.
2. CDC. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2001;50 (No. RR-11):1-52.
3. Geberding JL. Prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Ann Intern Med.* 1996; 125:497-501.
4. CDC Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for post-exposure prophylaxis. *MMWR* Sep 2005;54 (No RR-09):1-24
5. Parkin JM, Murphy M, Anderson J et al. Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Lancet* 2000;355:722-3.
6. Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP. Two drugs or three? Blancing efficacy, toxicity and resistance in postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2004;39:395-401.
7. Beltrami EM, Cheingsong R, Heneine WM, et al Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus-infected source patients for occupational exposures to healthcare workers. *Infect control Hosp Epidemiol* 2003;24:724-30.

8. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1:2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003;37:113-28.
9. Hawkins DA, Asboe D, Barlow K, Evans B, Seroconversion to HIV-1 following a needlstick injury despite combinations post-exposure prophylaxis. *J Infec* 2001;43:12-8.
10. Do AN, Ciesielski CA, Metler RP, Hammett TA, Li J, Fleming PL. Occupationally acquired human immunodeficiency virus (HIV) infection: national case surveillance data during 20 years of the HIV epidemic in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:86-96.
11. Health Protection Agency Centre for Infections and Collaborators. Occupational transmission of HIV: summary of published reports. March 2005 edition. Data to the end of December 2002. London UK: Health Protection Agency Centre for Infections and Collaborators. Available at http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/hiv_and_sti/hiv/occupational.htm

Tabla IIA. Recomendaciones para el uso de medicamentos antirretrovirales en Profilaxis postexposición ocupacional

ESTADO DE INFECCIÓN POR VIH DEL PACIENTE FUENTE					
Cuando el paciente fuente es seronegativo y no existe sospecha clínica de infección reciente por VIH, no se requiere profilaxis.					
Riesgo	Tipo de exposición	VIH+ Asintomático o con CV baja (<1,000 c/ml)	VIH+ Sintomático, SIDA, Infección aguda ó CV alta	Seroestatus del paciente fuente desconocido o se desconoce al paciente fuente	Nivel de Evidencia
Bajo	Percutánea no grave (ej. aguja sólida, herida superficial)	2 INTR*	2 INTR + IP/r ó EFV	Generalmente no requerida. Considere 2 medicamentos si la fuente tiene factores de riesgo para la adquisición del VIH ¹	AIII
Alto	Percutánea Grave (ej. aguja hueca, utilizada en vena o arteria de la fuente, herida profunda, sangre visible)	2 INTR + IP/r ó EFV	2 INTR + IP/r ó EFV	Generalmente no requerida. Considere 2 medicamentos si la fuente tiene factores de riesgo para la adquisición del VIH ¹	AIII
Bajo	Piel con solución de continuidad ³ y mucosas con volúmenes bajos (gotas)	2 INTR*	2 INTR	Generalmente no requerida ²	BIII

* Si la persona fuente se encuentra recibiendo tratamiento antirretroviral y la carga viral es detectable, considere un esquema de 2 INTR+IP/r ajustado de acuerdo al esquema que éste recibe.

¹La Profilaxis debe ser ofrecida y administrada al trabajador de salud, se debe practicar un ELISA para VIH al paciente fuente, si éste es negativo, la profilaxis debe discontinuarse. Para optimizar el tiempo de inicio de la profilaxis se puede utilizar pruebas rápidas en el paciente fuente para tomar la decisión de iniciar profilaxis, la cual deberá ser confirmada con un ELISA

²Si la profilaxis es ofrecida y administrada al trabajador de salud. Debe practicarse una ELISA al paciente fuente, si éste es negativo, la profilaxis debe suspenderse.

³ej: dermatitis, abrasión o herida quirúrgica. Para piel intacta no se requiere profilaxis, únicamente está indicado el seguimiento.

Anexo III

ABORDAJE DE OTRAS INFECCIONES EN PERSONAS CON VIH

Tratamiento y profilaxis de las Infecciones Oportunistas (IO) en personas con VIH

A partir de la introducción de la TARAA a mediados de los años 90's, el riesgo relativo de enfermedades asociadas a inmunocompromiso grave, tales como la infección por citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii* y *Mycobacterium avium* complex, etc.; ha disminuido hasta 10 veces en poblaciones con acceso a los antirretrovirales ^{1,2}.

El riesgo de desarrollar IO es el resultado de la supresión viral duradera (<50 copias/mL) y la consecuente reconstitución del sistema inmunológico ^{3,4}. La mayoría de las IO ocurren cuando el conteo de linfocitos CD4+ es menor a 200 cel/uL, y el riesgo de desarrollarlas persiste aún durante los primeros meses posteriores al inicio del tratamiento antirretroviral, con frecuencia inversamente proporcional al nadir del conteo de células T-CD4+ ^{5,6}.

Es un hecho que actualmente la mayoría de los casos de IO se presentan en individuos que desconocen estar infectados por VIH ^{7,8}, en pacientes que no responden virológica y/o inmunológicamente al tratamiento ARV ⁹⁻¹¹, o en aquellas poblaciones más vulnerables, que no cuentan con acceso regular a servicios de salud ¹²⁻¹⁴.

A pesar de que las IO han disminuido en México como en toda América Latina, aún son la principal causa de incapacidad, hospitalización y muerte en personas que viven con infección por VIH ¹⁵⁻¹⁷. Es imprescindible promover el diagnóstico oportuno de las IO; así como acrecentar el conocimiento acerca de su prevención, diagnóstico y tratamiento en los médicos tratantes dentro y fuera de clínicas especializadas; así como facilitar el inicio temprano y mantenimiento supervisado del TARAA.

Por todo lo anterior, el uso de medicamentos para la profilaxis de la IO es indispensable para reducir el riesgo de estas complicaciones. Desde 1995 se han elaborado guías para la prevención de las IO, las cuales se deben adaptar a la situación y condiciones de la población donde se lleva a cabo la intervención.

La **Tabla IIIA** indica estrategias terapéuticas recomendadas para las IO activas más frecuentes. Las **Tablas IIIB y IIIC** muestran las opciones farmacológicas y dosis utilizada para la profilaxis primaria y secundaria de las principales infecciones oportunistas.

Tabla IIIA. Tratamiento de Infecciones Oportunistas Activas

Enfermedad	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Recomendaciones
Neumonía por <i>P. jirovecii</i> (PCP)	Enfermedad moderada a severa: - TMP/SMX: TMP: 15 a 20mg/kg. SMX 75 a 100mg/kg de SMX IV c/6 u 8hr (AI) puede cambiarse a VO después de la mejoría clínica. Duración del tratamiento 21 días (AII) Enfermedad leve a moderada: - TMP 15 a 20mg/kg y SMX 75 a 100mg/kg VO dividida en 3 dosis (AI) - TMP-SMX (160/800mg) 2 tab c/8hrs (AI) Duración del tratamiento 21 días (AII)	Enfermedad moderada a severa: - Pentamidina* 4mg/kg IV c/24hr infundida en 60min, (AI) se puede reducir la dosis a 3mg/kg para reducir toxicidades (BI) - Primaquina 15 a 30mg VO c/24hr + Clindamicina 600 a 900mg IV c/6 ó 8hr ó Clindamicina 300 a 450mg VO c/6 ó 8hrs (AI) Enfermedad leve a moderada: - Dapsona 100mg VO c/24hr + TMP/15mg/kg/día VO (3 dosis) (BI) - Primaquina 15-30mg VO c/24hr + Clindamicina 300-450mg c/6 ó 8hr (BI) - Atovacuna* 750mg VO c/12hr con alimentos (BI)	Indicaciones para administrar esteroides (AI): - PaO₂ <70mmHg al aire ambiente ó gradiente alveolo-arterial de O₂ >35mmHg. - Prednisona dosis: Comenzando en las primeras 72hr del tratamiento para PCP (AI) - Día 1 a 5: 40mg VO c/12hr - Día 6 a 10: 40mg VO c/24hr - Día 11 a 21: 20mg VO c/24hr -Metilprednisolona puede ser administrada al 75% de la dosis de prednisona. -El beneficio de iniciar esteroides después de 72hr es incierto pero se puede usar en pacientes con enfermedad moderada a severa (BIII) - Antes del uso de primaquina se debe realizar prueba para deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa G6PD.

Enfermedad	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Recomendaciones
Toxoplasmosis	- Pirimetamina 200mg VO dosis inicial, 50mg (<60kg) a 75mg (>60kg) VO + - Sulfadiacina 1,000mg (<60kg) a 1,500mg (>60kg) VO c/6hr + - Leucovorin* 10-25mg VO c/24hr (hasta 50mg) (AI) Duración del tratamiento: 6 semanas (BII) duración mayor si la enfermedad clínica o radiológica es extensa o tiene respuesta incompleta a 6 semanas.	- Pirimetamina + clindamicina 600mg IV o VO c/6hr + leucovorin (AI) - TMP/SMX (TMP 5mg/kg y SMX 25mg/kg) IV O VO c/12hr (BI) - Atovacuona* 1,500mg VO c/12hrs con alimentos + Pirimetamina + leucovorin (BII) - Atovacuona* 1,500mg VO c/12hrs + Sulfadiacina* 1,000-1,500mg VO c/6hr (BII) - Atovacuona* 1,500mg VO c/12hr (BII) - Pirimetamina + Azitromicina 900-1200mg VO c/24hrs + leucovorin* (BII)	- La administración de esteroides (dexametasona) se administran cuando el efecto de masa se atribuye a lesiones focales o asociado a edema (BIII); suspenderlo tan pronto como haya mejoría clínica. - Anticonvulsivantes deberán administrarse en pacientes con historia de convulsiones (AII) y continuarla durante las 6 semanas de tratamiento. - No deberán ser usados como profilaxis (DIII) - Uso de agentes antimotilidad tales como loperamida o tintura de opio puede aliviar los síntomas (BII)
Criptosporidiosis	- Iniciar tratamiento antirretroviral para recuperación inmune sostenida (AII) - Tratamiento sintomático para diarrea (AII) - Rehidratación agresiva VO ó IV y remplazo de la pérdida de electrolitos (AII) - Nitazoxanida 500-1,000mg VO c/12hr con alimentos por 14 días (CII)	- Paramomicina* 500 mg (25-35 mg/kg de peso) c 6 hr durante 4 semanas y 500 mg c 12 hr durante 4 semanas más.	

Enfermedad	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Recomendaciones
Isosporidiasis	- Trimetoprim con sulfametoxazol 160/800 mg VO/IV c 6 hr durante 10 días y continuar 160/800 mg c 12 hr durante 10 a 14 días (AI) - Iniciar tratamiento antirretroviral para recuperación inmune sostenida (AII) - Tratamiento sintomático para diarrea (AIII) - Rehidratación agresiva VO ó IV y remplazo de la pérdida de electrolitos (AIII)	- Ciprofloxacin 500 mg VO c 12 hr (BII) ó - Roxitromicina 2.5 mg/Kg de peso c 12 hr (CII) ó - Nitazoxanida 500 mg VO c 12 hr (CII). Tratamiento farmacológico durante 7-10 días para cualquiera de las opciones.	- Uso de agentes antimotilidad tales como loperamida o tintura de opio puede aliviar los síntomas (BIII)
Microsporidiosis	- Iniciar tratamiento antirretroviral para recuperación inmune CD4>100cel/uL es asociado con una resolución de los síntomas o microsporidiosis (AII) Tratamiento para infecciones intestinales o diseminadas por Enterocytozoon bienuesi - Albendazol 400mg VO c/12hr (AII) continuar hasta CD4 >200cel/uL por >6 meses de inicio de Tx. ARV (BII) - Fumagilina 20mg VO c/8hrs (BII) Tratamiento para infección ocular: - Fumagilina tópica (Fumidil B) 3mg/mL - Fumagilina 70ug/mL gotas oftálmicas 2 gotas c/2hr por 4 días y luego 2 gotas c/6hr (BII) + Albendazol 400mg VO c/12hr para manejo de infección sistémica (BIII). Tratamiento deberá ser continuado indefinidamente para prevenir recurrencia o recada (BII)	Tratamiento para infecciones intestinales por Enterocytozoon bienuesi: - Nitazoxanida 1,000mg c/12hr con alimentos por 60 días (efecto puede ser mínimo para pacientes con conteos bajos de CD4 (CIII) Tratamiento para enfermedad diseminada: - Itraconazol 400mg VO c/24hr + Albendazol 400mg VO c/12hr para enfermedad diseminada por Trachipleistophora o Anncalia (CIII)	- Hidratación severa, la desnutrición y el desgaste debe ser manejando con suplementos nutricionales y remplazo de líquidos (AIII) - Agentes antimotilidad pueden ser usados para controlar la diarrea si se requiere (BIII)

Enfermedad	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Recomendaciones
Enfermedad diseminada por MAC (<i>Mycobacterium avium</i> complex)	- Por lo menos 2 fármacos como tratamiento inicial : a) Claritromicina 500mg VO c/12hr (AI) + b) Etambutol 15mg/kg VO c/24hr (AI) - Considerar adicionar una 3 o 4 droga si el paciente tiene inmunosupresión severa (CD4 <50cel/uL) alta carga de micobacterias (>2 UFC por mL o sangre) o en ausencia de tratamiento ARV efectivo (CIII) * Amikacina 10-15mg/kg c/24hr IV * Estreptomina 1 gramo c/24hr IV o IM * Ciprofloxacina 500-750mg c/12hr VO * Levofloxacina 500mg c/24hr VO * Moxifloxacina 400mg c/24hr VO	- El tratamiento alternativo debe ser considerado cuando las interacciones farmacológicas o la intolerancia contraindican el uso de claritromicina - Azitromicina 500-600mg + etambutol 15mg/kg VO c/24hr (AI) - De existir disponibilidad, rifabutina* 300mg VO c/24hr (la dosis debe ser ajustada basada en la interacción farmacológica) puede utilizarse también para reforzar el esquema recomendado convencionalmente (CI)	- Se recomienda realizar pruebas de sensibilidad a Claritromicina y azitromicina (BII) - En pacientes vírgenes a Tx ARV se inicia tratamiento ARV 2 semanas después de iniciado el Tx para MAC, para disminuir la cantidad de tabletas, interacciones y la posibilidad de SIRS (CIII) - AINES pueden ser usados en pacientes con síntomas de SIRS moderado a grave. (CIII) - Si los síntomas de SIRS persisten utilizar un curso corto de esteroides sistémicos durante 4 a 8 semanas, el equivalente 20-40mg de prednisona (CII)

Enfermedad	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Recomendaciones
Meningitis criptocócica	- Anfotericina B (deoxicolato o liposomal) a dosis establecidas + Fluconazol 400mg VO c/24hr durante 2 semanas o hasta tener resultado de cultivo negativo para LCR (BII) - Anfotericina B 0.7mg/kg c/24hr IV durante 2 semanas o hasta tener resultado de cultivo negativo para LCR (BII) Continuar tratamiento con fluconazol 200 a 400 mg VO c 12 hr durante 2 meses y valorar suspensión o profilaxis secundaria de acuerdo a criterios incluidos en Tabla 32.	- Anfotericina B deoxicolato 0.7mg/kg IV c/24hr + Fluocitosina* 100mg/kg VO c/24h dividida en 4 dosis durante 2 semanas (AI) - Anfotericina B (lipídica) 4-6mg/kg IV c/24hr (pacientes con disfunción renal) + Floucitosina 100mg/kg c/24hr en 4 dosis por lo menos 2 semanas (AIII) - Fluconazol 400-800mg c/24hr VO o IV + fluocitocina 100mg/kg c/24hr VO dividido en 4 dosis por 4 a 6 semanas (CII) para personas que no toleran o no responden a la anfotericina B.	- La adición de Fluocitosina* a la anfotericina B ha sido asociada con esterilización más rápida de LCR y disminución del riesgo de recaída subsecuente. - Monitorear los niveles séricos de Fluocitosina*, la dosis pico después de 2 horas no debe exceder 75ug/mL. - La dosis debe ajustarse en falla renal. - La presión de apertura deberá ser siempre medida cuando se realiza PL (AII). - Repetidas PL o derivación del LCR son esenciales para el manejo efectivo del incremento de presión intracraneal (BIII)

Enfermedad	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Recomendaciones
Candidiasis (mucosas)	Candidiasis orofaríngeas: - Episodios iniciales (Tx por 7 a 14 días) - Fluconazol 100mg c/24hr VO (AI) - Clotrimazol 10mg VO 5 veces al día (BII) - Nistatina en suspensión 4-6mL c/6hrs o 1-2 tab c/6hr (BII) - Miconazol 1 tab mucoadhesiva c/24hr VO (BII) Candidiasis esofágica: - Tiempo de tratamiento 14 a 21 días - Fluconazol 100mg c/24hr (hasta 400mg) VO o IV (AI) - Itraconazol solución oral 200mg c/24hr VO (AII) Candidiasis vulvovaginal: - Fluconazol 150mg DU VO (AII) - Azoles tópicos (clotrimazol, butoconazol, miconazol, tioconazol) 3 a 7 días (AII) Candidiasis orofaríngea, esofágica refractaria a fluconazol: - Itraconazol solución oral >200mg c/24hr VO (AII) - Posaconazol solución oral 400mg c/12hr VO (AII) Candidiasis vulvovaginal recurrente o severa - Fluconazol 150mg c/72hrs por 3 dosis (AII) - Antifúngicos tópicos >7 días (AII)	Candidiasis orofaríngeas: - Episodios iniciales (Tx por 7 a 14 días) - Itraconazol solución oral 200mg c/24h VO (BII) - Posaconazol solución oral 400mg c/12hr 1 día y posteriormente 400mg c/24hr (BII) Candidiasis esofágica: - Tiempo de tratamiento 14 a 21 días - Voriconazol 200mg c/12hr VO o IV (BII) - Posaconazol 400mg c/12hr VO (BII) - Caspofungina 50mg c/24hr IV (BII) - Micafungina 150mg c/24hr IV (BII) - Anidulafungina 100mg IV DU - posteriormente 50mg c/24hr IV (BII) - Anfotericina B deoxicolato 0.6mg/kg c/24hr IV (BII) Candidiasis vulvovaginal no complicada - Itraconazol solución oral 200mg c/24hr VO por 3 a 7 días (BII) Candidiasis orofaríngea, esofágica refractaria a fluconazol: - Anfotericina B deoxicolato 0.3mg/kg c/24hr IV (BII) - Anfotericina lipídica 3-5mg/kg c/24hr IV (BII) - Anidulafungina 100mg VI DU y posteriormente 50mg c/24hr IV (BII) - Caspofungina 50mg c/24hr IV (CII) - Micafungina 150mg c/24hr IV (CII) - Voriconazol 200mg c/12hr IV o VO (CII)	- El tratamiento prolongado con azoles puede promover el desarrollo de resistencias. - Se ha reportado alto índice de recaida de candidiasis esofágica con equinocandina mas que con fluconazol

Enfermedad	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Recomendaciones
Sífilis <i>Treponema pallidum</i>	Sífilis primaria, secundaria o latente temprana: - Penicilina benzatínica 2.4 millones UI IM 1 dosis (AII) Sífilis latente tardía (>1 año o duración desconocida, en quienes la examinación de LCR ha excluido neurosífilis) - Penicilina Benzatínica 2.4 millones UI IM semanalmente 3 dosis (AIII) Neurosífilis (incluyendo sífilis óptica y ocular) - Penicilina G cristalina (acuosa) 18 a 24 millones UI c/24hrs administrada 3-4 millones UI c/4hrs IV ó en infusión continua por 10 a 14 días (AII) + - Penicilina benzatínica 2.4 millones UI IM semanalmente por 3 dosis después de terminar el tratamiento IV (CIII)	Sífilis primaria, secundaria o latente temprana: - Alérgicos a penicilina - Doxiciclina 100mg c/12hr VO por 14 días (BIII) - Ceftriaxona 1 gr c/24hr IM o IV por 8 a 10 días (BIII) - Azitromicina 2gr DU VO (CII) Sífilis latente (sin involucro de SNC) - Alérgicos a penicilina: - Doxiciclina 100mg c/12hr VO por 28 días (BIII) Neurosífilis - Penicilina procainica 2.4 millones UI c/24hr IM + probenecid 500mg c/6hr VO por 10 a 14 días (BII) + penicilina benzatínica 2.4 millones UI IM semanalmente 3 dosis después de terminar el esquema anterior (CII) - Alérgicos a penicilina: Desensibilización a penicilina es lo indicado. Si no es posible: Ceftriaxona 2g c/24hr IV o IM por 10 a 14 días (CIII)	- La eficacia del tratamiento alternativo a la penicilina no ha sido evaluado en pacientes con VIH y deberá ser usado solamente con monitoreo clínico y serológico estrecho (BIII) - La combinación de penicilina procainica y probenecid no es recomendada en pacientes con antecedente de alergia a las sulfas (DIII) - La reacción de Jarisch-Herxheimer es una reacción aguda febril con cefalea y mialgias, que ocurre dentro de las primeras 24hr del inicio de tratamiento de sífilis.

Enfermedad	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Recomendaciones
Enfermedad por citomegalovirus	Retinitis por CMV: Tratamiento inmediato de las lesiones graves: - Implantar intraocular de Ganciclovir + Valganciclovir 900mg c/12hr VO por 14 a 21 días y posteriormente c/24hr (AI) - Una dosis de ganciclovir intravitreo puede ser administrado inmediatamente después del diagnóstico, hasta que el implante intraocular con ganciclovir sea colocado (CII). Para lesiones periféricas pequeñas: - Valganciclovir 900mg c/12hrs VO de 14 a 21 días y después 900mg VO c/24hr (BII) Esofagitis o Colitis por CMV - Ganciclovir IV o Foscarnet* IV por 21 a 28 días o hasta resolución de los signos y síntomas (BII) - Valganciclovir VO si los síntomas no son severos que puedan interferir con la absorción vía oral. (BII) Neumonitis por CMV: - Tx en pacientes con evidencia histológica de neumonitis por CMV y en quienes no responden al tx para otros patógenos (AIII) Enfermedad neurológica por CMV: - Inicio temprano de tratamiento - Combinar ganciclovir IV + Foscarnet IV para estabilizar la enfermedad y lograr la máxima respuesta continuar hasta que la sintomatología mejore (BII)	Retinitis por CMV: - Ganciclovir 5mg/kg c/12hrs IV (día 14 a 21) y posteriormente 5mg/kg c/24hr (AI) - Ganciclovir 5mg/kg c/12hr IV (día 14 a 21) y posteriormente Valganciclovir 900mg VO c/24hr (AI) - Foscarnet* 60mg/kg c/8hr o 90mg/kg c/12hr (día 14 a 21) luego 90-120mg/kg IV c/24hr (AI) - Cidofovir* 5mg/kg por semana IV por 2 semanas y luego 5mg/kg otra semana con hidratación con solución salina previo y posterior a la administración, probenecid 2gr VO 3 hr antes de la dosis 1 gr VO x/8hrs después de la dosis (total 4gr) (AI) contraindicado en alérgicos a sulfas.	- La aplicación de implante intraocular o de ganciclovir intravitreo debe realizarse por un oftalmólogo entrenado (referir en caso necesario) (CII). - La elección del tratamiento inicial para CMV deberá ser individualizada, con base en la localización y la severidad de las lesiones, nivel de inmunosupresión, medicamentos concomitantes, disponibilidad de los fármacos (AIII) - El tratamiento inicial para pacientes con retinitis, esofagitis, neumonitis deberán ser optimizados con Tx. ARV (BIII) - Los pacientes con enfermedad neurológica pueden presentar SIRS, se prefiere retrasar el inicio de ARV hasta la mejoría clínica (CIII) - Si hay recaída por o uveítis por SIRS administrar esteroides perioculares o curso corto de esteroides sistémicos.

Enfermedad	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Recomendaciones
Infecciones por Histoplasma capsulatum	Enfermedad diseminada moderada a grave: Tx inducción: durante 2 semanas o hasta que haya mejoría clínica - Anfotericina B liposomal 3mg/kg c/24hr IV (AI) Tx mantenimiento: - Itraconazol 200mg VO c/8hrs por 3 días y después c/12hr (AII) Enfermedad diseminada leve: Tx inducción y mantenimiento: - Itraconazol 200mg c/8hrs VO por 3 días y luego 200mg c/12hr VO (AII) Duración del tratamiento: 12 meses Tratamiento para Meningitis: Tx inducción (4 a 6 semanas) - Anfotericina liposomal 5mg/kg/día (AII) Tx de mantenimiento: - Itraconazol 200mg c/12hr por 1 año y hasta la resolución de hallazgos anormales de LCR. (AII)	Enfermedad diseminada moderada a severa: Tx inducción: (2 semanas o hasta la mejoría clínica) - Anfotericina B deoxicolato 0.7mg/kg c/24h IV (BI) - Anfotericina B complejo lipídico 5mg/kg IV c/24hr (CIII) Tx mantenimiento: - Itraconazol 200mg VO c/8hrs por 3 días y después c/12hr (AII)	- Los niveles séricos de itraconazol deben ser monitorizados para asegurar la adecuada absorción (AII)

*Medicamentos no disponibles para su uso regular en México.

- Desensibilización a penicilina por la vía oral: este procedimiento requiere la hospitalización del individuo en una unidad de cuidados intensivos con y estricta supervisión médica, previo consentimiento firmado por el paciente o la familia; los bloqueadores β adrenérgicos deberán ser descontinuados, incluyendo las gotas oftálmicas. La dosis inicial es de 1x10.000 de la dosis recomendada. La dosis es entonces doblada cada 15 minutos, hasta que la dosis terapéutica sea alcanzada, generalmente esto se consigue en 4-5 horas. Si se producen síntomas, la administración es disminuida o detenida y el paciente debe ser tratado adecuadamente. La reacción leve más frecuente con el protocolo de desensibilización es el rash pruriginoso (hasta

30% de los casos). Éste puede presentarse durante y después del procedimiento, usualmente desaparece con el progreso de la desensibilización, pero puede requerir tratamiento sintomático (CII).

- Desensibilización a sulfas: Este protocolo se puede realizar en uno de dos esquemas propuestos, para 3 días o 9 días (ofrecen un potencial de respuesta de 77 a 84%, respectivamente) (BIII).

Esquema de 3 días: - Se indica trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/SMX) en suspensión, y administran dosis crecientes de acuerdo a secuencia indicada más adelante (BIII).

- Día 1.- TMP/SMX. 1) horario 9 a.m. dosis 0.8/4 mg., 2) 11 a.m., 1.6/8 mg. 3) 1 p.m., 4/20 mg., y 4) 5 p.m., 8/40 mg.

- Día 2.- TMP/SMX. 1) horario 9 a.m. dosis 16/80 mg.; 2) 3 p.m., 32/160 mg.; y 3) 9 p.m., 40/200 mg.

- Día 3.- TMP/SMX. 1) horario matutino, dosis 80/400 mg.

Para todos los tipos de la sulfá, la desensibilización está contraindicada en reacciones severas como Síndrome de Stevens Johnson, agranulocitosis o alveolitis fibrosante (EII).

No se recomienda la premedicación con corticosteroides o antihistamínicos para los procedimientos de desensibilización la premedicación, porque estas drogas no han demostrado efectividad para suprimir la respuesta anafiláctica y podrían enmascarar manifestaciones alérgicas leves (CIII).

Tabla IIIB. Profilaxis primaria de las IO

Enfermedad	Indicaciones	Recomendada	Alternativas	Comentarios
Neumonía por P. jirovecii (PCP)	Iniciar profilaxis: - CD4 <200 cel/uL (AI) ó - CD4 <14% (BII) ó con - Candidiasis oral (AII) ó - Enfermedad definitiva de SIDA (BII) - CD4 ≥200 pero ≤250 cel/uL si la monitorización de CD4 entre 1 a 3 meses no es posible (BII)	- Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800mg c/24hr VO (AI) ó 80/400mg c/24 hr (AI)	- Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800 mg 3 veces por semana VO (BI) ó - Dapsona 100 mg VO c/24 hr ó 50mg VO c/12hrs (BI) ó - Dapsona 50mg VO c/24hrs + pirimetamina 50mg VO c/sem + leucovorin 25mg VO c/sem (BII) ó - Pentamidina* aerosolizada 300mg nebulizada cada mes (BI) ó - Atovaquona* 1,500mg VO c/24hrs (BI) ó - Atovaquona* 1,500mg VO + pirimetamina 25mg + leucovorin 10mg VO c/24hr (CII)	Suspender profilaxis con: CD4 >200cel/uL por ≥3meses en respuesta a tx antirretroviral confirmada en cuando menos dos determinaciones consecutivas (AI) Reiniciar profilaxis si CD4 ≤200cel/uL (AIII)

Enfermedad	Indicaciones	Recomendada	Alternativas	Comentarios
Toxoplasmosis	Iniciar profilaxis: - Pacientes con IgG vs Toxoplasma positivo con CD4 <100 cel/uL (AII) - Paciente seronegativo recibiendo profilaxis para PCP no activa vs toxoplasma se deberá realizar de nuevo serología si los CD4 disminuyen ≤100cel/uL (CIII). - La profilaxis deberá ser iniciada si la seroconversión ocurre (AII)	- Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800 mg c/24 hr VO (AII)	- Trimetoprim/ Sulfametoxazol 160/800 mg tres veces por semana VO (BII) ó - Trimetoprim/ Sulfametoxazol 80/400 mg c/24 hr VO c/24hr (BII) ó - Dapsona 50 mg VO c/24hr + pirimetamina 50mg VO c/ sem + leucovorin* 25mg VO c/sem (BI) - Dapsona 200mg + pirimetamina 75mg + leucovorin 25mg VO c/ sem (BI) - Atovacuona* 1500mg + pirimetamina 25mg + leucovorin* 10mg VO c/24hrs (CIII)	Suspender el tratamiento con: - CD4 > 200 cel/mL durante ≥ de 3 meses en respuesta a tx ARV confirmada en cuando menos dos determinaciones consecutivas (AI) Reiniciar profilaxis si - CD4 ≤100 cel/uL (AIII)

Enfermedad	Indicaciones	Recomendada	Alternativas	Comentarios
Tuberculosis	- Pruebas diagnósticas de Tb latente PPD > 5 mm de induración, sin evidencia de Tb activa, no antecedente de tx previo para Tb activa o latente. (AI) - Prueba negativa pero contacto cercano con una persona con Tb pulmonar y sin evidencia de Tb activa (AII)	- Isoniazida 300mg VO c/24hr (AII) ó - Isoniazida 900mg VO 2 veces por semana por 9 meses (BIII) - Ambos con pridoxina 50mg VO c/24hrs. (BII) - En pacientes expuestos a TB multidrogorresistente la selección de tratamiento se debe consultar con un experto (AII)	- Rifampicina 600mg VO c/24hr por 4 meses (BIII) ó - Rifabutin* 300 mg VO c/24 hr ajustada en base a tx ARV concomitante por 4 meses (BIII)	- Alta incidencia de interacciones farmacológicas y hepatotoxicidad con esquema de rifamicina y pirazinamida, por lo cual no se recomienda. - La dosificación de isoniazida de 900 mg VO dos veces por semana no debe considerarse en individuos con CD4 totales inferiores a 100 cel/mm³.
Malaria	- Viajeros a zonas endémicas (AIII)	- Doxiciclina 100mg c/24hr VO iniciar 2 días antes de viajar, durante toda la estancia en la zona y 4 días después de abandonarla. - Mefloquina 250mg DU cada semana, iniciar 2 semanas previas a viajar y cada semana durante estancia en la zona y 4 semanas posterior a abandonarla. - Primaquina 300mg c/24hr VO durante 14 días posterior a abandonar una zona endémica.	- Cloroquina 500mg DU cada semana, iniciarla 2 semanas previas a viajar, cada semana durante la estancia en la zona y 4 semanas después de abandonarla (AIII) - Atovacuona/proguanil 100mg c/24hr VO iniciar 2 días antes de viajar a la zona endémica, tomarlo diariamente mientras se este en la zona y 7 días posterior a abandonarla (aun no disponible en México).	

Enfermedad	Indicaciones	Recomendada	Alternativas	Comentarios
Infección por virus varicela-zoster (VZV)	Prevención pre-exposición: - CD4 >200cel/uL, en pacientes no vacunados ó - Sin historia de infección previa por varicela o herpes zoster ó - Seronegativos a VZV (CII) Post-exposición - Contacto cercano con una persona con infección activa por varicela o herpes zoster - Para pacientes susceptibles sin vacunación previa o seronegativos a VZV (AIII)	Prevención pre-exposición: - Vacunación (Varivax®) 2 dosis (0.5mL) SC administradas cada 3 meses (CIII) - Si la vacunación produce enfermedad el tratamiento con aciclovir esta recomendado (AIII) Pos-exposición: - Inmunoglobulina vs varicela zoster (Varizig®) 125 IU por 10kg (máximo 625 IU) IM Administrarla dentro de las 96hr después de la Exposición a personas con infección activa (AII)	- Contactos cercanos de pacientes con VIH deberán ser vacunados para prevenir transmisión potencial de VZV. (BII) Tratamiento alternativo pos-exposición: - Vacuna de varicela (Varivax®) 0.5mL SC por 2 dosis, cada 3 meses si CD4 >200cel/uL (CII) ó - Aciclovir preventivo 800mg VO 5 veces al día por 5 días (CIII)	- No se recomienda la prueba serológica de rutina para VZV en pacientes adultos con VIH.
Complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) enfermedad diseminada	- CD4 < 50cel/uL después de excluir infección activa por MAC (AI)	- Azitromicina 1,200 mg VO (AI) ó - Claritromicina 500 mg c/12hr VO (AI) ó - Azitromicina 600mg VO 2 veces por semana (BII)	- Rifabutina* 300mg VO c/24hrs (BII) dosis ajustada en base a tx ARV concomitante, excluir TB activa antes de iniciar rifabutina	Suspender profilaxis con: - CD4 >100 cel/uL por ≥3 meses en respuesta al tx ARV (AI) Reiniciar profilaxis si: - CD4 <50cel/uL (AIII)

PROFILAXIS RECOMENDADAS EN ZONAS ENDÉMICAS

Enfermedad	Indicaciones	Recomendada	Alternativas	Comentarios
Infección por <i>Coccidioides immitis</i>	- Prueba serológica positiva IgM o IgG y CD4 < 250cel/uL (CIII)	- Fluconazol 400 mg VO c/24hr (CIII) - Itraconazol 20mg VO c/12hr (CIII)	- Itraconazol 200 mg c/ 24 hr (CIII)	Baja California, Chihuahua, Coahuila, Sinaloa, Sonora y Nuevo León. Arizona y California en EUA. Suspender profilaxis si: - CD4 >200cel/uL >6meses (CIII) Reiniciar profilaxis si: - CD4 <200cel/uL (CIII)
Infección por Histoplasma capsulatum	- Riesgo ocupacional y/o vivir en área hiperendémica (>10casos/100 pacientes/año) con CD4 <150cel/uL (CI)	- Itraconazol 200 mg c/24hr VO (CI)		Se consideran endémicas áreas en donde existen cavernas o húmedas-tropicales (ej. Guerrero, Tabasco, Chiapas, Quintana Roo, Yucatán). Suspender profilaxis con: - CD4 >200cel/uL por más de 3 meses como respuesta a tx ARV (CIII) Reiniciar profilaxis si: - En pacientes con alto riesgo de adquirir histoplasmosis. - CD4 <200cel/uL (CIII)

Las profilaxis primarias para candida, citomegalovirus, criptococo o herpes no se recomiendan en la actualidad.

*Medicamentos no disponibles para su uso regular en México.

Para mayor información de tuberculosis refiérase al capítulo de coinfección VIH/TB.

Tabla IIIC. Profilaxis secundaria de las IO

Enfermedad	Indicaciones	Medicamentos	Alternativas	Comentarios
RECOMENDADAS COMO ESTÁNDAR				
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (antes <i>carinii</i>) (PCP)	Antecedente de Neumonía atípica o intersticial confirmada o con sospecha de <i>P. jirovecii</i>	- TMP/SMX 160/800 mg c/24hr (AII) - TMP/SMX 80/400mg c/24hr (AI)	-TMP/SMX 160/800mg VO c/12hr (BI) - Dapsona 50mg VO c/12hr ó 100 mg c/24 hr VO (BII) - Dapsona 50mg VO c/24hr + pirimetamina 50mg VO por semana + leucovorin 25mg VO por semana (BI) - Dapsona 200mg VO + pirimetamina 75mg VO + leucovorin 25mg VO por semana (BI) ó - Pentamidina* aerosolizado 300mg c/mes vía nebulizador Respigard II® (BI) - Atovacuna* 1500mg VO c/24hr (BI) - Atovacuna* 1500mg + pirimetamina 25mg + leucovorin 10mg VO c/24hr (CII)	Suspender profilaxis: - CD4 $\geq$200cel/uL por $\geq$3meses en respuesta a Tx ARV (BII) - Si PCP es diagnosticada con CD4 $\geq$200cel/uL la profilaxis deberá ser continuada de por vida, o bien hasta que exista recuperación inmune sostenida en individuos con tratamiento antirretroviral altamente activo y por lo menos 2 cargas virales de VIH indetectables (CII) Reiniciar profilaxis: - CD4 $<$200cel/uL (AII) ó - PCP recurrente con CD4 $>$200cel/uL (CII)

Enfermedad	Indicaciones	Medicamentos	Alternativas	Comentarios
<i>Toxoplasma gondii</i>	Antecedente de masa ocupativa, enfermedad ocular, meningitis o encefalitis confirmada o con sospecha de Toxoplasma	- Pirimetamina 25-50mg VO c/24hr + sulfadiazina 2,000mg a 4,000mg VO c/24hr (dividida en 2 o 4 dosis) + leucovorin* 10-25mg VO c/24hr (AI)	- Clindamicina 600mg VO c/8hr + pirimetamina 25-50mg VO c/24hr + leucovorin 10-25mg VO c/24hr (BI) (se deberá dar tratamiento adicional para prevenir PCP (AII) ó. - Atovaquona* 75mg VO c/6-12 hrs + pirimetamina 25mg VO + leucovorin* 10mg VO c/24hr ó sulfadiazina* 2,000 a 4,000mg VO c/24hrs (BI) - Dapsone 50 mg c/24 hr + Pirimetamina 50 mg 1 vez/sem VO + Leucovorin* (ácido folínico) 25 mg 1 vez/sem VO (BI)	Suspender profilaxis: - Éxito completo con terapia inicial, asintomático de signos de encefalitis y CD4 >200cel/uL por > 6 meses en respuesta a Tx ARV (BI) Reiniciar profilaxis: - CD4 <200cel/uL (AIII)
Complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC)	Enfermedad diseminada por complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC)	- Claritromicina 500mg VO c/12hr (AI) + Etambutol 15mg/kg VO c/24hr (AI) - Duración: toda la vida (AI) excepto en pacientes con recuperación inmune sostenida por Tx ARV (BI)		Suspender profilaxis: - Si cumple con todos los siguientes criterios (BI) - Completar 12 meses de tratamiento - Sin signos ni síntomas de MAC - CD4 >100cel/uL por >6 meses en respuesta a Tx ARV Reiniciar profilaxis: - CD4 <100cel/uL (AIII)

Enfermedad	Indicaciones	Medicamentos	Alternativas	Comentarios
<i>Bartonella henselae</i> y <i>Bartonella quintana</i>	Infección por <i>Bartonella</i> angiomatosis bacilar, peliosis hepática, bacteriemia, osteomielitis	- Eritromicina 500mg VO c/6hr (AII) ó - Doxiciclina 100mg VO c/12hr (AII) - Indicada en pacientes con recaída ó reinfección hasta que los CD4 >200cel/uL (AIII)		Suspender profilaxis: - Si cumple con todos los siguientes criterios (CII) - Recibir 3 a 4 meses de tratamiento - CD4 >200cel/uL por >6 meses - Disminución de los títulos serológicos de Ac vs <i>Bartonella</i> por lo menos 4 veces (CII) Reinicio de profilaxis: - No recomendada
<i>Candida albicans</i>	Candidiasis en mucosas (orofaríngea, esofágica, vulvovaginal)	- El tratamiento supresor no se recomienda usualmente, a menos de que el paciente presente recurrencias frecuentes o graves (DIII) - Si se decide iniciar profilaxis: Candidiasis orofaríngea: - Fluconazol 100mg VO c/24hr (BI) - Itraconazol solución oral 200mg VO c/24hr (CI) Candidiasis esofágica: - Fluconazol 100-200mg VO c/24hr (BI) - Posaconazol 400mg VO c/12hr (BII) - Candidiasis vulvovaginal: - Fluconazol 150mg VO c/semana (CII) - Azoles tópicos diario (CII)		Suspender profilaxis: - CD4 >200cel/uL (CII) Reinicio de profilaxis: - No recomendado - El uso crónico de azoles puede promover resistencia

Enfermedad	Indicaciones	Medicamentos	Alternativas	Comentarios
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningitis criptocócica	- Fluconazol 200mg VO c/24hr (AI) de por vida ó hasta que CD4 >200cel/uL por >6 meses como resultado de Tx ARV (BII)	- Itraconazol 200mg VO c/24hr de por vida, a menos que haya reconstitución inmune como resultado de Tx ARV, para pacientes intolerantes o quienes fallan a fluconazol (BI)	Suspender profilaxis: - Si cumple con todos los siguientes criterios (BII) - Completar tratamiento inicial - Asintomático - CD4 >200cel/uL por >6 meses en respuesta a Tx ARV - Cultivo de LCR y Antígeno de <i>Cryptococcus</i> negativo antes de suspender tratamiento (CIII) Reiniciar profilaxis: - CD4 <200cel/uL (AIII)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Infecciones por Histoplasma (enfermedad pulmonar, diseminada o de sistema nervioso central)	- En pacientes con enfermedad diseminada o infección en SNC (AII) y en pacientes quienes recaen a pesar de tratamiento apropiado. - Itraconazol 200mg VO c/24hr		Suspender profilaxis: - Si cumple todos los siguientes criterios (AI) - Recibir Itraconazol por > 1 año - Hemocultivos negativos - CD4 >200cel/uL por >6 meses en respuesta al Tx ARV - Antígeno sérico de Histoplasma < 2 unidades. Reiniciar profilaxis: - CD4 <200cel/uL (CIII)

Enfermedad	Indicaciones	Medicamentos	Alternativas	Comentarios
Coccidioides immitis	Coccidioidomycosis (neumonía, meningitis, o enfermedad extratorácica)	- Fluconazol 400-800mg VO c/24hr (AII) ó - Itraconazol 200mg VO c/12hr (AII)		Suspender profilaxis: - Solo para pacientes coccidioidomycosis localizada (neumonía) (CII) - Respuesta clínica a >12 meses de tratamiento antifúngico - CD4 >200 cel/uL - Recibir tratamiento ARV - Terapia supresiva deberá ser continuada indefinidamente a pesar de que se incrementen los CD4 en respuesta a Tx ARV en pacientes con enfermedad pulmonar difusa, enfermedad diseminada o meningitis (AII) Reiniciar profilaxis: - No recomendada

Enfermedad	Indicaciones	Medicamentos	Alternativas	Comentarios
Citomegalovirus	Enfermedad por citomegalovirus (retinitis, esofagitis, colitis, neumonitis, enfermedad neurológica)	Retinitis por CMV: - Valganciclovir 900mg VO c/24hr (AI) - Implante de Ganciclovir (puede ser remplazado cada 6 a 8 meses se mantienen los CD4 <100cel/uL) + valganciclovir 900mg VO c/24hr hasta la recuperación inmune (BII) Esofagitis o colitis por CMV: - La profilaxis secundaria usualmente no es necesaria pero deberá ser considerada si presenta recaídas (BII) Neumonitis por CMV: - El papel de la profilaxis secundaria no ha sido establecido (CIII) Enfermedades neurológicas por CMV: - Valganciclovir 900mg VO c/24hr + Foscarnet* IV deberá ser continuada de por vida a menos que la recuperación inmune sea evidente (BII)	Retinitis por CMV: - Ganciclovir 5mg/kg IV 5 a 7 veces por semana (AI) ó - Foscarnet* 90-120mg/kg IV c/24hr (AI) - Cidofovir* 5mg/kg IV cada semana, hidratación previa con solución salina + probenecid 2g VO 3hr antes de la dosis, seguido por 1g VO 2hr después de la dosis y 1g VO 8hrs después de la dosis (total 4g) (AI)	Suspender profilaxis: - CD4 >100cel/uL por 3-6 meses en respuesta al Tx ARV (BII) - El tratamiento deberá ser descontinuado solamente después de consultar a un oftalmólogo, tomando en cuenta la magnitud y duración del incremento de los CD4, localización anatómica de las lesiones, visión del ojo contralateral, y el acceso a monitoreo oftalmológico frecuente (BII) - Se recomienda seguimiento oftalmológico de rutina (cada 3 meses) para una temprana detección de recaída o uveítis por reconstitución inmune (AII) Reiniciar profilaxis: - CD4 < 100cel/uL (AII)

Enfermedad	Indicaciones	Medicamentos	Alternativas	Comentarios
Virus Herpes simple (VHS)	Infección por herpes simple genital, mucocutánea, encefalitis	- La profilaxis secundaria o tratamiento supresivo solamente está indicado en pacientes con recurrencias frecuentes o severas de herpes genital. - Valaciclovir 500mg VO c/12hr (AI) - Famciclovir 500mg VO c/12hr (AI) - Aciclovir 400mg VO c/12hr (AI)		Suspender profilaxis: - La profilaxis deberá ser continuada de por vida, o bien hasta que exista recuperación inmune sostenida en individuos con tratamiento anti-retroviral altamente activo y por lo menos 2 cargas virales de VIH indetectables (CII)
<i>Penicillium marneffei</i>	Peniciliosis	- Itraconazol 200mg VO c/24hr (AI)		Suspender profilaxis: - CD4 >100cel/uL por >6 meses en respuesta al Tx ARV (BII) Reiniciar profilaxis: - CD4 <100cel/uL (AIII) - Si la peniciliosis recurre a pesar de CD4 >100cel/uL (CII)
Leishmaniasis sp	Leishmaniasis visceral	- Indicada en pacientes con CD4 < 200cel/uL - Anfotericina B liposomal 4mg/kg c/2 a 4 semanas (AII)	- Anfotericina B complejo lipídico 3-4mg/kg c/ 2 a 4 semanas (AII) - Estibogluconato sódico 20mg/kg IV o IM cada 4 semanas (AII)	Suspender profilaxis: - Incremento sostenido de CD4 >350cel/uL por >3 a 6 meses en respuesta al Tx ARV (CIII) Reiniciar profilaxis: - No recomendada

Enfermedad	Indicaciones	Medicamentos	Alternativas	Comentarios
<i>Isospora belli</i>	Infección por <i>Isospora belli</i>	- Indicada en pacientes con CD4 < 200cel/uL - TMP/SMX 160/800mg VO 3 veces por semana (AI)	- TMP/SMX 160/800mg VO c/24hr (BIII) - TMP/SMX 320/1600mg VO 3 veces por semana (BIII) - Pirimetamina 25mg VO c/24hr + Leucovorin* 5-10mg VO c/24hr (BIII) - Ciprofloxacina 500mg VO 3 veces por semana (CI)	Suspender profilaxis: - Incremento sostenido de CD4 > 200cel/uL por > 6 meses en respuesta a ARV sin evidencia de infección por <i>I. belli</i> (BIII) Reiniciar profilaxis: - No recomendada
<i>Microsporidia</i> sp Enterocytozoon bienuesi y Vittaforma corneae	Microsporidiosis (enfermedad diseminada, intestinal, ocular)	* Enfermedad diseminada ó intestinal: - Albendazol 400mg VO c/12hr (AII) * Microsporidiosis ocular: - Fumagilina tópica 3mg/mL en solución oftálmica 2 gotas en el ojo c/6hr (BII)		Suspender profilaxis: - El tratamiento en microsporidiosis ocular debe ser continuado indefinidamente para prevenir recurrencias o recaídas (BIII) - Se suspende si no hay síntomas ni signos de microsporidiosis ocular. - CD4 > 200cel/uL por > 6 meses después de iniciar Tx ARV (BIII) Reiniciar profilaxis: - No recomendado
<i>Salmonella</i> sp	Bacteremia recurrente sintomática	- Ciprofloxacina 500 mg VO c/12hr (CIII)		No existe una recomendación específica de profilaxis continua ni de un marcador para suspenderla

* Medicamentos no disponibles para uso regular en México.

Anexo IV

VACUNACIÓN EN LAS PERSONAS QUE VIVEN CON VIH

La inmunización es una de las medidas más efectivas para prevenir algunas infecciones con complicaciones potencialmente graves en personas inmunodeprimidas a causa de la infección por VIH. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los niveles de anticuerpos protectores contra enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación en personas que viven con VIH/Sida (PVVS) son bajos ¹⁸, lo que debe motivar al clínico a ser más acucioso para identificar y aprovechar oportunidades de vacunación en estos casos.

Debido a esto es especialmente importante procurar esquemas de vacunación completos y adecuados al grado de inmunosupresión en las PVVS.

No existe ninguna vacuna 100% efectiva; esto es cierto incluso en personas completamente sanas e inmunocompetentes. Mientras mayor sea la inmunosupresión del paciente, el potencial de una vacuna determinada para conferir protección será menor; no obstante, se recomienda aplicar vacunas en la mayoría de los casos y a pesar de dicho fenómeno en esta población. Tomando en cuenta que las PVVS son ya individuos con una enfermedad crónica y que el tratamiento antirretroviral permite una buena reconstitución inmunológica, en muchos casos puede optarse por iniciar el esquema de vacunación una vez que dicha reconstitución inmunológica se ha logrado (por lo general después del primer año de tratamiento). Desgraciadamente, aún en sujetos con adecuada reconstitución inmunológica, la respuesta serológica a la inmunización suele ser subóptima ¹⁹. Adicionalmente, se ha reportado una elevada frecuencia de pérdida de la respuesta protectora ²⁰.

En algunas situaciones específicas, como en el contexto de epidemias o cuando el individuo presenta características de riesgo elevado para adquirir determinada infección, puede optarse por iniciar la vacunación aunque la inmunosupresión del paciente pueda interferir adversamente en la eficacia de esta intervención ²¹.

El uso de vacunas en las personas con VIH puede causar elevación de la CV en forma transitoria. El esquema de vacunación para los niños seguirá las recomendaciones internacionales y la disponibilidad de la vacuna, así como las especificaciones de esta población, de acuerdo con la siguiente propuesta:

Esquema de Vacunación Recomendado para Personas entre 0 y 9 años

Vacuna ▼	Edad ►	ENFERMEDAD QUE PREVIENE	Al nacer	2 meses	4 meses	6 meses	7 meses	12 meses	18 meses	2-3 años	4-9 años
BCG		Tuberculosis	Contraindicada								
HEPATITIS B		Hepatitis B	primera	segunda		tercera					
PENTAVALENTE ACELULAR DPaT+Vpi+Hib		Difteria, Tosferina, Tétanos, Poliomieltis e infecciones por H. Influenzae		primera	segunda	tercera			cuarta		
DPT		Difteria, Tosferina y Tétanos									refuerzo 4 años
ROTAVIRUS		Diarrea por Rotavirus		primera	segunda						
NEUMOCÓCICA CONJUGADA		Infección por Neumococo		primera	segunda						
INFLUENZA		Influenza				primera	segunda	anual hasta los 35 meses			
SRP		Sarampión, Rubéola y Parotiditis	en casos con CD4 >200 cel/mm ³					primera			refuerzo 6 años
SABIN		Poliomieltitis	Contraindicada								
SR		Sarampión y Rubéola	adicionales en casos con CD4 >200 cel/mm ³								
OTRAS VACUNAS											

Esquema de Vacunación Recomendado para Personas entre 10 y 19 años

Vacuna ▼	Edad ►	ENFERMEDAD QUE PREVIENE	10 a 13 años	14 a 16 años	17 a 19 años
HEPATITIS B para los no vacunados		Hepatitis B		12 años	
Td		Tétanos y difteria		a partir de los 10 años	
SR		Sarampión y Rubéola		a partir de los 13 años en casos con CD4 >200 cel/mm ³	
Otras vacunas ▼					
PAPILOMA HUMANO		Papiloma humano		a partir de los 11 años	
INFLUENZA		Influenza		anual	
NEUMOCÓCICA CONJUGADA		Infección por neumococo		adicionales	
HEPATITIS A		H. Influenzae		adicionales	

La vacuna para hepatitis B debe ser aplicada a todos los recién nacidos. Para aquellos con madres que porten antígeno de superficie positivo (AgsB +), deberá indicarse una dosis de 0.5 mL de globulina inmune anti VHB además de la vacuna del VHB, dentro de las primeras 12 horas después del nacimiento.

En individuos de 10 a 19 años sin antecedente vacunal: Hepatitis B se administra en dos dosis, la basal y una segunda al mes de la primera. Tétanos difteria se administra en dos dosis, una basal y segunda dosis de 4 a 8 semanas después de la primera. En adolescentes embarazadas se recomienda administrar una dosis en cada embarazo hasta completar 5 dosis. Finalmente, se recomienda una dosis única de sarampión rubéola a partir de los 13 años (solo aplica a PVVS con CD4 >200 cel/mm³).

Por otro lado, también es importante reconocer que todas las vacunas pueden tener efectos adversos que fluctúan en intensidad, desde los leves y autolimitados, hasta los graves y potencialmente fatales. Afortunadamente, las vacunas aprobadas en la actualidad presentan un balance riesgo-beneficio muy favorable. En términos generales se puede considerar que los efectos adversos de las diferentes vacunas

en PVVS son los mismos que en la población general. Las únicas excepciones potenciales a este hecho son las vacunas elaboradas con gérmenes vivos atenuados, las cuales se asocian al riesgo de presentar un fenómeno infeccioso secundario a la vacunación.

Las vacunas aprobadas pueden clasificarse en 3 grupos principales:

- Vacunas cuya aplicación es opcional, dependiendo de características y factores de riesgo independientes de la infección por VIH, ej. vacuna contra Virus del Papiloma Humano (VPH).
- Vacunas especialmente recomendadas en PVVS, debido a que esta población presenta un riesgo especialmente elevado de ciertas enfermedades y/o de presentaciones más graves de las mismas, ej. vacuna antineumocócica.
- Vacunas contraindicadas parcial o absolutamente, debido a un mayor riesgo de eventos adversos en personas inmunosuprimidas (aunque no exclusivamente en PVVS), ej. vacuna contra herpes zoster y BCG.

El esquema de vacunación para las personas con VIH es el propuesto en la **Tabla IVA**, independientemente de que se encuentre tomando tratamiento ARV.

La vacuna contra herpes zoster está contraindicada en PVVS, independientemente de su nivel de CD4 y debido a los mayores niveles de virus atenuado que contiene, comparada con la vacuna contra varicela.

La recomendación de la vacuna contra el VPH debe considerarse en base a características individuales, considerando por un lado que la protección máxima de esta vacuna se obtiene antes del inicio de la actividad sexual, y por otro lado, el mayor riesgo de desarrollo de cáncer en PVVS con infección por VPH. Probablemente el grupo que más se beneficia con su administración sea el de adolescentes que adquirieron el VIH por transmisión vertical y que aún no han iniciado actividad sexual. Es importante considerar que la vacunación contra VPH no es una indicación para suspender el escrutinio periódico de carcinoma cervico-uterino.

Tabla IVA. Vacunación recomendada en el adulto con infección por el VIH 5-8

Vacuna	Esquema	Contraindicaciones	Comentarios
Influenza estacional.	- Vacuna inactivada de influenza 0.5mL IM anualmente (AIII)	- Historia de reacción anafiláctica al huevo o a alguno de los componentes de la vacuna. - Enfermedad moderada a severa. - Precaución durante las 6 semanas posteriores a una vacunación contra influenza en personas con historia de Síndrome de Guillain-Barré (SGB). - La vacuna intranasal esta contraindicada en las PVVS y sus contactos directos.	A partir del otoño de 2010 la vacuna contra la influenza H1N1 estará incluida en la vacuna estacional. - Todos los pacientes infectados con VIH (AIII)
Antineumocócica (polisacárida).	- Vacuna polivalente 23 0.5mL IM DU (BII) - Revacunación cada 5 años (CIII) Una dosis IM cada 5 años.	- Reacción anafiláctica previa a alguno de los componentes de la vacuna. - Enfermedad moderada a severa.	Las personas con VIH se consideran en riesgo alto de enfermedad neumocócica fatal. CD4 >200cel/uL y que no haya recibido vacuna antineumocócica en los 5 años previos (AII) - CD4 <200cel/uL la vacunación puede ofrecerse. (CII) - Pacientes que recibieron vacuna antineumocócica cuando tenían CD4 <200cel/uL y los han aumentado a >200cel/uL en respuesta a tx ARV (CIII).

Vacuna	Esquema	Contraindicaciones	Comentarios
Triple Viral Incluye: antiscarampionosa, antiparotidea y antirrubéola.	Una dosis SC (CIII).	- Reacción anafiláctica previa a alguno de los componentes de la vacuna. - Embarazo o posibilidad del mismo en las 4 semanas posteriores a la vacunación. - Niños o adultos con <200 CD4.	En sujetos con >200 CD4 puede aplicarse con seguridad.
Varicela	Una dosis SC y segunda dosis SC a las 4-8 semanas. Prevención pre-exposición: - Vacunación (Varivax[®]) 2 dosis (0.5mL) SC administradas cada 3 meses (CIII) - Si la vacunación produce enfermedad el tratamiento con aciclovir esta recomendado (AII)	- Reacción anafiláctica previa a alguno de los componentes de la vacuna. - Embarazo o posibilidad del mismo en las 4 semanas posteriores a la aplicación. - Niños o adultos con <200 células CD4.	Puede aplicarse con seguridad cuando existen >200 CD4. Énfasis en vacunación de contactos de PWS. Útil como profilaxis de post-exposición si se aplica dentro de los primeros 5 días. Evitar uso de antivirales contra varicela en las 24 horas previas y las dos semanas siguientes.
Toxide tetánico / diftérico (Td)	Una dosis cada 10 años (AII)	- Reacción anafiláctica previa a alguno de los componentes de la vacuna. - Historia de encefalopatía dentro de los 7 días siguientes a la aplicación de DPT. - Historia de SGB en las 6 semanas siguientes a inmunización con Td/DPT.	Puede darse un primer refuerzo con DPT y continuar Td cada 10 años.

Vacuna	Esquema	Contraindicaciones	Comentarios
Hepatitis A	Dos dosis IM (basal y 6 meses después de la primera dosis) (AII). Refuerzo a los 5 años.	- Reacción anafiláctica previa a alguno de los componentes de la vacuna. - Enfermedad moderada a severa.	Primordial en HSH, coinfección con VHB o VHC, usuarios de drogas intravenosas y en hepatopatía crónica. Tres dosis si el conteo celular de CD4 es menor de 200 cel/mm³
Hepatitis B	Tres dosis IM (basal, al mes y 6to. mes) - Todos los pacientes sin evidencia de exposición previa a VHB deben ser vacunados, incluyendo pacientes con CD4 <200cel/uL (AII) - Vacuna de VHB IM (Engerix-B[®]) 20ug/mL o HB recombinante[®] 10ug/MI en el mes 0,1 y 6. (AII) - Los anticuerpos vs Ags VHB deben ser positivos 1mes después de completar las 3 dosis (BIII)	- Reacción anafiláctica previa a alguno de los componentes de la vacuna. - Enfermedad moderada a severa.	Destacar primero infección crónica por VHB. Evaluar seroconversión un mes después de completar el esquema, midiendo niveles de anticuerpos contra antígeno de superficie del VHB; considerar revacunación con un nuevo esquema completo en no respondedores. - Algunos expertos recomiendan vacunar con dosis de 40ug si se utiliza otra vacuna (CII) - Pacientes con Anti-core VHB: considerar escrutinio con carga viral DNA de VHB antes de la vacunación para excluir infección crónica oculta por VHB. - No respondedores a la vacuna: Definida como anticuerpos vs Ags VHB <10 IU/mL 1 mes posterior a la vacunación

Vacuna	Esquema	Contraindicaciones	Comentarios
Cólera (WC/rBS)	Dos dosis SC ó IM (basal y al mes). En niños con edad igual o menor a 5 años se recomienda administración intradérmica (CIII).	- Reacción anafiláctica previa a alguno de los componentes de la vacuna. - No debe administrarse intramuscularmente en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación. - La administración simultánea con la vacuna de la fiebre amarilla limita la generación de anticuerpos, por lo que se recomienda la administración con una diferencia mínima de 3 semanas.	Viaje a zonas endémicas (protección limitada en tiempo).
Fiebre amarilla	Una dosis SC y refuerzo cada 10 años (CIII).	- Historia de reacción anafiláctica al huevo o a alguno de los componentes de la vacuna. - Evitar en mujeres embarazadas o durante la lactancia a menos de que exista riesgo absoluto de enfermedad. - Contraindicación absoluta en niños menores de 9 meses de edad y evitar en personas mayores de 60 años. - Individuos con <200 células CD4.	Viaje a zonas endémica (protección por 10 años)

Vacuna	Esquema	Contraindicaciones	Comentarios
Virus de papiloma humano	- Vacuna cuadrivalente VPH 0.5mL IM en 3 dosis, (mes 0, 2 y 6) (CIII) - Pacientes susceptibles con enfermedad hepática crónica o usuarios de drogas IV, ó HSH (AII) - CD4 >200cel/uL (CIII) - Vacuna de hepatitis A 1mL IM 2 dosis (0 y 6 ó 12 meses) (AII)		- Hombres y mujeres de 9 a 11 años (CII) - La respuesta de anticuerpos IgG debe ser evaluada 1 mes después de la vacunación. - Los no respondedores deben ser revacunados (BIII)
Rabia	Pre-exposición: 3 dosis IM. Refuerzo al año, y 3-5 años. Post-exposición: 6 dosis IM, en los días 0, 3, 7, 14, 30 y 90. La primera dosis acompañada de globulina inmune antirábica ó suero antirábico (CII).	- Reacción anafiláctica previa a alguno de los componentes de la vacuna. - Evitar en mujeres embarazadas o durante la lactancia a menos de que exista riesgo absoluto de enfermedad.	La vacunación pre-exposición se recomienda a individuos de alto riesgo laboral (ej. Veterinarios) o viajeros a zonas endémicas. En caso de exposición y asociada a lg.

Vacuna		Esquema	Contraindicaciones	Comentarios
OTRAS VACUNAS				
Antrax		Cuatro dosis con refuerzo anual (CIII)		Recomendada en casos seleccionados de alto riesgo.
Haemophilus influenzae (Hib)		Una dosis (no requiere refuerzos) (BI)		
Encefalitis Japonesa		Tres o cuatro dosis con refuerzo a los 3 años (CIII)		Cuatro dosis si se aplica con más de 60 años de edad.
Meningococo		Una o dos dosis sin refuerzos (BI)		Dos dosis si se encuentra asplenia o disfunción esplácnica.
Vacuna de encefalitis por garrapatas		Tres o cuatro dosis y refuerzo a los 3 años (CIII)		Cuatro dosis si el conteo de CD4 es <400 cel/mm ³
Tifoidea (VICPS)		Dosis única, refuerzo a los 2 o 3 años (CIII)		Refuerzo después de dos años si el conteo de CD4 es menor de 200 cel/mm ³

Anexo V

COINFECCIÓN CON HEPATITIS B Y C

COINFECCIÓN VIH/VHC

Generalidades

El VHC es aproximadamente diez veces más infeccioso que el VIH cuando existe exposición a sangre (percutánea), pero su transmisión sexual es menos eficiente. Se ha encontrado una prevaencia del 3% en parejas heterosexuales, comparada contra 3 a 90% en las PVVS; predominando en HSH, personas con hemofilia o en poblaciones en las que el uso de drogas IV es frecuente (50-90%) [26]. Finalmente, la transmisión perinatal es también menor para el VHC (2-5%) vs. el VIH (20-30% sin tratamiento). Sin embargo la coinfección de VIH/VHC incrementa el riesgo de transmisión del VHC por vía sexual así como la vía perinatal ^{27,28}.

El VHC se transmite principalmente a través de la transfusión de sangre o sus derivados y por el uso de jeringas contaminadas. En México, la seroprevalencia de anticuerpos anti VHC en población adulta es de 1.4% ²⁹.

La coinfección VIH/VHC condiciona un riesgo mayor de progresión a cirrosis que en los mono infectados por VHC (un riesgo 3 veces mayor de progresión a cirrosis); otros factores asociados a progresión y que se observan con mayor frecuencia en la coinfección VIH/VHC son carga viral alta, el genotipo 1 de la hepatitis C, presencia elevada de cuasiespecies y conteo bajo de CD4 ^{30,31}. Adicionalmente, existe menor probabilidad de respuesta virológica con el tratamiento en los sujetos coinfectados comparado con los mono infectados con VHC ³²⁻³⁴.

El impacto del VHC sobre la infección del VIH y el SIDA es controversial, aunque la mayoría de los estudios concluyen en que la coinfección del VHC no influye en el diagnóstico, evolución, presencia de enfermedades oportunistas, respuesta al TARAA y mortalidad relacionada al VIH ³⁵⁻³⁶.

Diagnóstico de VHC

Las PVVS presentan mayor incidencia de infección por VHC asintomática, por tal motivo todas estas personas deben de ser sometidas al es-

crutinio una vez diagnosticada la infección por VIH. A diferencia de los sujetos no infectados con VIH, esta evaluación se debe de realizar aún en individuos con niveles normales de las enzimas hepáticas ³⁷. La prueba de ELISA de tercera generación es la prueba recomendada para el escrutinio, debido a su mayor sensibilidad. Resultados falsos positivos son infrecuentes, pero se pueden observar durante la infección aguda o cuando existe una cuenta muy baja de células CD4+, en estos casos se recomienda realizar una RCP cualitativa para VHC. De no existir ELISA de tercera generación o estudios de RCP disponibles, se sugiere realizar el ELISA de segunda generación, repetir 3 meses después de la prueba basal y considerar la referencia a un tercer nivel si se presume hepatitis activa y no existe disponibilidad de las pruebas diagnósticas (CIII). La detección de la infección por VHC activa se realiza con la búsqueda de anticuerpos a través de la prueba de ELISA y se confirma con una prueba de RCP cuantitativa o cualitativa positiva ³⁸⁻³⁹.

Una vez confirmado el diagnóstico de hepatitis C activa, se recomienda incluir los siguientes estudios en la evaluación de laboratorio para los individuos coinfectados con VIH/VHC: carga viral y genotipo para el VHC, tiempos de coagulación, perfil tiroideo, seguimiento estrecho de las pruebas de funcionamiento hepático, gamma glutamiltranspeptidasa, ultrasonido hepático (en busca de las complicaciones crónicas de la enfermedad como lo son cirrosis, ascitis o hepatocarcinoma) y alfafeto-proteína (AII). En términos generales la biopsia hepática no se considera un estudio indispensable para la evaluación del paciente con VHC, sin embargo, la mayoría de los expertos consideran que se encuentra indicada cuando existen otras coinfecciones subyacentes, diagnóstico de enfermedad hepática incierta y pacientes con hepatitis crónica e inmunosupresión. Se recomienda que la indicación de biopsia hepática sea consensada con el médico gastroenterólogo (CIII) ⁴⁰⁻⁴³. Durante la última década han emergido métodos no invasivos para la evaluación de fibrosis, como son la elastometría (fibroscan), y los marcadores bioquímicos como el fibrotest, cuya utilidad radica no sólo en evitar las complicaciones derivadas de la biopsia hepática, sino aportar índices predictivos satisfactorios en individuos con fibrosis avanzada y pueden ser considerados como alternativas a la biopsia hepática ⁴⁴⁻⁴⁷.

Criterios para iniciar el tratamiento anti VHC

La decisión de iniciar tratamiento anti VHC se debe tomar en coordinación con el médico experto, considerando los beneficios en base a la evolución clínica de los casos y resultados de estudios paraclínicos realizados

(incluida biopsia hepática, si procede) (CIII). Los casos deberán referirse a un tercer nivel o donde exista un médico con experiencia en el manejo de hepatitis, en caso necesario (CIII). El tratamiento amerita una evaluación profunda una vez que se plantea ofrecer tratamiento para la hepatitis C crónica activa. Ésta debe incluir una historia clínica completa en la cual se haga hincapié en ciertas variables como: 1. antecedente de uso de drogas intravenosas, con el fin de identificar poblaciones de alto riesgo de recaídas y promover estrategias de adherencia ⁴⁸; 2. consumo de alcohol; ya que este compuesto acelera la progresión a cirrosis y puede deteriorar el conteo celular de CD4 ^{28,49}; 3. depresión y/o enfermedades psiquiátricas; debido a que el uso de interferón en estos individuos se ha asociado a exacerbación de dichos trastornos y mayor riesgo de suicidio ⁴⁸; 4. deseo de recibir tratamiento para hepatitis C y disponibilidad del fármaco; como cualquier paciente con infección por virus de hepatitis C, es indispensable establecer una consulta informativa sobre los beneficios y riesgos de tomar el tratamiento, se deben explicar los efectos secundarios y la necesidad de una vigilancia estrecha. Está bien demostrado que una de las principales causas de falla es la falta de apego a la terapia ⁵⁰.

En todos los casos se deben descartar otras enfermedades hepáticas, y aplicar la profilaxis necesaria para evitar infección por otros virus que puedan generar mayor daño hepático, tales como vacunas para los virus de la hepatitis A y B ⁵¹⁻⁵³. El tratamiento debe ajustarse en sujetos con infección crónica por VHB (ver más adelante), y por otra parte, la sobreinfección aguda por este virus en sujetos con hepatitis crónica por VHC puede generar descompensación de la enfermedad e incluso producir falla hepática ^{53,54}.

Al igual que los sujetos mono infectados con VHC, el tratamiento se recomienda en individuos con hepatitis crónica cuya biopsia hepática muestre fibrosis (METAVIR 2 a 4 o Batts-Ludwig 3 y 4) (AI) ^{55,56}. En sujetos con hepatitis C crónica activa y genotipo 1 se sugiere iniciar tratamiento en cualquier momento, haya o no fibrosis ⁵⁷⁻⁵⁸. Una vez tomada la decisión de inicio de tratamiento en anti VHC en individuos que no requieren tratamiento antirretroviral, se recomienda administrar terapia con peginterferon y ribavirina (AI) ⁵⁹⁻⁶⁰. Este abordaje permite evitar las interacciones posibles entre los antiretrovirales y los fármacos utilizados para tratar la hepatitis C, en particular con la ribavirina.

Las principales contraindicaciones de tratamiento son: cirrosis hepática descompensada, depresión mayor o enfermedad psiquiátrica de difícil control, embarazo o potencial embarazo, hipertiroidismo

sin tratamiento, alteraciones hematológicas y enfermedades cardiopulmonares descompensadas, sujetos con SIDA descompensado ⁵⁵.

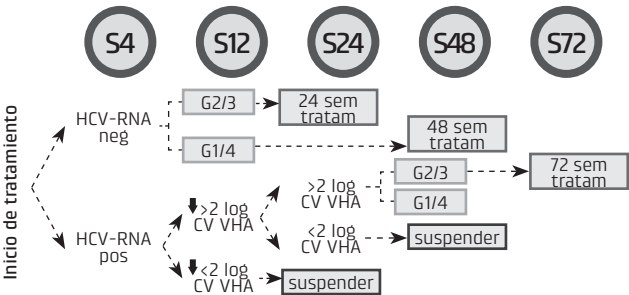
Recomendaciones de fármacos para el tratamiento anti VHC

La meta del tratamiento antiviral de la hepatitis C es mantener una carga viral no detectable después de 6 meses de haber suspendido el tratamiento ⁵⁶⁻⁵⁸, es decir, mantener una respuesta virológica sostenida. En estas condiciones la terapia anti VHC es capaz de reducir la inflamación y la fibrosis hepática, así como disminuir la probabilidad de toxicidades por TARAA. El tratamiento consiste en administrar interferón pegilado alfa 2a o alfa 2b semanal en forma subcutánea una vez por semana y ribavirina vía oral dividida en dos tomas por día ⁶³⁻⁶⁴.

A diferencia de los sujetos monoinfectados crónicos donde la respuesta virológica sostenida es de 46% y 76% para los genotipos 1 y los no 1 respectivamente ⁵⁷, en los pacientes con coinfección por VIH el porcentaje de pacientes con respuesta virológica sostenida es de 14% y 73% ⁶⁵. Las diferencias en la respuesta virológica podrían explicarse por múltiples variables como lo son carga viral mayor en sujetos coinfectados, disfunción inmune e interacciones farmacológicas entre los medicamentos ARV y anti-VHC (ej. ribavirina) ⁶⁵.

Las indicaciones generales de tratamiento antiviral de la hepatitis C en sujetos con o sin VIH se esquematizan enseguida de acuerdo a la respuesta virológica a la semana 4 y 12, así como el genotipo identificado.

Semanas de evolución del tratamiento (Peginterferon/Ribavirina)



Adaptación de las guías Europeas para el manejo del paciente infectado VIH/VHC

La dosis estándar del Peg-IFN 2a es 180 mg una vez a la semana, y de Peg-IFN 2b es de 1,5 mg/Kg de peso/semana. La dosis de ribavirina es la que ha causado mayor controversia, ya que en resultados iniciales con dosis bajas (800 mg/día) se observó un riesgo mayor de fracaso terapéutico ^{58,66}. Actualmente la dosis recomendada de ribavirina se ajusta al peso del paciente, 1000 mg si el peso es menor de 75 Kg, o 1200 mg con peso igual o mayor a 75 Kg, en ambos casos la dosis se administra cada 12 hr ⁶². Existen publicaciones donde se demuestra que para alcanzar la supresión virológica sostenida, lo importante es la dosis acumulada de ribavirina, en particular para el genotipo 1 ^{67,68}. El problema de esta estrategia es la toxicidad acumulada, en particular cuando se coadministra con ciertos inhibidores de la transcriptasa reversa (ej. zidovudina) ⁶⁹.

La duración recomendada del tratamiento antiviral para la infección por VHC es de 48 semanas para los genotipos 1 y 4 (BII). En casos con genotipos 2 y 3 puede recortarse a 24 semanas, siempre y cuando se establezca en ambos casos una carga viral negativa a la semana 12 y tengan una basal menor a 600 000 UI/ml (BII). Actualmente existe la recomendación de prolongar el tratamiento a 48 semanas en genotipos 2 y 3; y a 72 semanas en genotipos 1 y 4 si la carga viral de control a la semana 12 disminuyó en más de 2 logaritmos con respecto a la basal pero sin alcanzar niveles indetectables (BII) ^{59,60}.

Si la carga viral no se reduce en más de 2 logaritmos a la semana 12 o continúa positiva en la semana 24, se recomienda suspender el tratamiento (BII) ^{59,60,70}.

Recomendaciones para inicio de TARAA en personas con VHC

Existen grandes limitantes en la terapia antirretroviral para los sujetos coinfectados con VHC, algunas de ellas son: falta de estudios de farmacocinética y farmacodinamia en sujetos con falla hepática moderada o grave, toxicidad hepática conocida de múltiples ARV y el daño mitocondrial asociado con el uso de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (ver capítulo 2.8).

Las guías actuales del paciente con VIH recomiendan el uso de TAARA cuando la cuenta de células TCD4+ es igual o menor a 350 células. En los sujetos coinfectados con VHC la indicación de inicio de tratamiento no es distinta, sin embargo se prefiere el inicio de tratamiento para

VHC cuando existe evidencia de daño hepático y aún no se requiere TARAA (BII) ⁵⁹, de esta forma se evitan las interacciones medicamentosas y mejora la adherencia. En pacientes con SIDA, cuando el conteo de CD4 es inferior a 200 células/mm³ ó el porcentaje de CD4 <25%, aún en presencia de daño hepático grave, se recomienda iniciar la terapia anti VHC una vez que se presente elevación de los CD4 y se logre la supresión viral del VIH con TARAA (CIII) ^{60,61}. Si es el caso que se reúnen criterios de inicio para ambos tratamientos (anti VIH y VHC), se debe comenzar con el TARAA y una vez que se confirman adecuada tolerancia al tratamiento y adherencia satisfactoria después de 4 a 6 semanas, deberá procederse con la administración de la terapia contra VHC (CIII) ⁶². En general el uso de didanosina, estavudina y zidovudina se debe de evitar en personas que reciben ribavirina, pues esta droga potencializa la toxicidad mitocondrial de estos fármacos e incrementa el riesgo de hepatotoxicidad, pancreatitis, acidosis láctica y anemia (EII). El papel del abacavir ha sido cuestionado en los pacientes que reciben terapia anti VHC, ya que la respuesta viral sostenida podría ser menor, a consecuencia del deterioro de la fosforilación del ABC que provoca la ribavirina, lo que no se ha demostrado con esquemas que incluyen otros INTR como tenofovir+lamivudina o emtricitabina (DII).

En aquellos casos en los que no se disponga a corto plazo de terapia anti VHC deberá considerarse el inicio de TARAA (CIII).

Una vez iniciado el tratamiento de la hepatitis C crónica, el seguimiento de los pacientes coinfectados es similar al de los monoinfectados, es decir se debe de vigilar los posibles efectos adversos relacionados con los fármacos en particular anemia, leucopenia y trombocitopenia; en caso de haber citopenias el tratamiento debe ser reajustado, reduciendo la dosis sin suspender, de ser posible, de los fármacos (ribavirina y/o peginterferon). Se recomienda incluso utilizar los factores de crecimiento celular y/o eritropoyetina para corregir la neutropenia y/o anemia (CIII), y posteriormente incrementar la dosis nuevamente. Se debe realizar una vigilancia estrecha de las pruebas de función hepática, dado que en estos casos se puede presentar daño hepático por hipersensibilidad asociada a los antirretrovirales o bien por reconstitución inmune. Se recomienda que mientras las aminotransferasas no eleven más de diez veces su valor normal (toxicidad grado 4), que el tratamiento se continúe. En personas con hepatotoxicidad secundaria a ARV, se prefiere iniciar la terapia anti VHC en tanto revierten los marcadores bioquímicos, para

posteriormente agregar la terapia antirretroviral (CIII). Finalmente, también es necesario vigilar el perfil lipídico de los individuos, ya que el interferón puede exacerbar la dislipidemia, específicamente la hipertrigliceridemia, sobre todo en aquellos que reciben inhibidores de la proteasa (BII).

5.2.1.6 Factores a evaluar en caso de fracaso o “no-respuesta” al tratamiento del anti VHC (AIII).

- A. Pautas subóptimas de tratamiento, ya sea por la administración de monoterapia o dosis subóptimas de los fármacos, el tratamiento combinado debe ser reiniciado con dosis ajustadas al peso.
- B. Toxicidades limitantes y pobre adherencia. Se debe proveer manejo sintomático efectivo con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, factores de crecimiento celular, antidepresivos, soporte psicosocial para motivar la adherencia, etc.
- C. Fallo virológico, se sugiere esperar hasta que existan nuevos tratamientos disponibles, como el inhibidor de la polimerasa R1626 o telaprevir, boceprevir, y TMC435350, que son inhibidores de proteasa con actividad dual antiVIH/VHC aún en investigación.

Los siguientes son factores asociados a adecuada respuesta virológica del VHC:

- ARN-VHC <800,000 UI/mL (+genotipo 1)
- VHC Genotipos 2 y 3
- Edad <50 años
- Fibrosis de bajo grado
- Niveles normales de gamma glutamil transpeptidasa
- Evaluación de la respuesta al tratamiento del VIH

COINFECCIÓN VIH/VHB

Generalidades

Se ha estimado que más de 400 millones de personas viven con la infección por virus de la hepatitis B a nivel mundial, lo que corresponde aproximadamente al 5% de la población total. La hepatitis por VHB se ubica de forma endémica en Asia y África Sub-sahariana principalmente ⁷¹. En México, Valdespino & cols reportan una seroprevalencia en población adulta de 0.21% de AgVHBs, de acuerdo a resultados

de la Encuesta Nacional de Salud 2000⁷². Sin embargo, la prevalencia acumulada ha alcanzado el 27% en grupos de riesgo.

El VHB es transmitido eficazmente por exposición sexual y percutánea, por lo que la coinfección del VIH/VHB llega a ocurrir en el 50% de los casos en poblaciones de alto riesgo (ej. usuarios de drogas IV).

La coinfección VIH/VHB modifica la evolución de ambos procesos infecciosos, en estos individuos existe una tasa más alta de cronicidad de la infección por VHB (hasta 20%)⁷¹, con niveles más altos de replicación viral, tasas menores de pérdida espontánea de Ags-HB y de seroconversión a ac. anti-AgsHB y anti-AgeHB⁷³. En consecuencia, existe un aumento en la frecuencia de cirrosis y la mortalidad relacionada a enfermedad hepática en coinfectados de VIH/VHB (14.2/1000 personas-año) comparado con sujetos mono infectados con VHB (0.8/1000 personas-año).

Recomendaciones para el abordaje clínico de la coinfección VIH/VHB

Una vez confirmado el diagnóstico de infección por VHB es necesario realizar el panel de marcadores serológicos para definir el estadio de la infección y evaluar la necesidad de tratamiento (AII). La interpretación de estos ensayos serológicos se presenta en la Tabla VA⁷⁴. También se deben realizar tiempos de coagulación, carga viral ADN VHB, y análisis serológicos para excluir otras infecciones virales (Ac. anti VHC, Ac. anti VHA) (AII)^{74,75}.

El daño hepático se estima en base a los resultados del ultrasonido hepático, alfafetoproteína y el estudio histológico de la glándula hepática (biopsia, si aplica), o métodos no invasivos como la elastometría, índice APRI y el fibrotest (BII)⁷⁶, esta valoración es necesaria durante la evaluación basal y cada 6-12 meses en el seguimiento debido al elevado riesgo de desarrollar cirrosis y cáncer hepatocelular en esta población (BII)⁷⁷⁻⁷⁹. La carga viral ADN del VHB tiene una correlación directamente proporcional con el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas de la hepatitis por VHB (BII), y el papel que juegan los distintos genotipos virales en la respuesta al tratamiento aún es controversial (CIII)⁸⁰.

Es importante mencionar que los niveles de transaminasas son poco útiles para valorar la necesidad de tratamiento, ya que tienden a subestimar el daño hepático en personas coinfectadas.

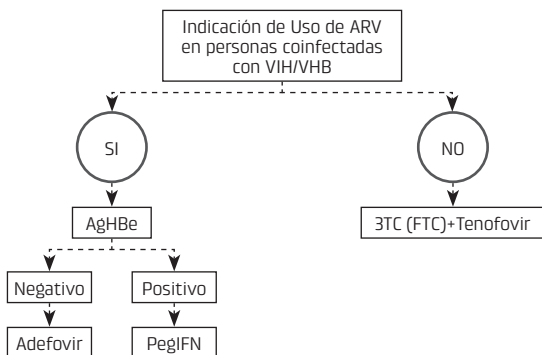
Recomendaciones para el tratamiento de la coinfección VIH/VHB

El tratamiento en contra del VHB en PVVS tiene como propósito lograr supresión de la replicación viral, provocar la remisión del proceso inflamatorio y prevenir el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular (BII). Las metas son: normalización de ALT, niveles indetectables de ADN-VHB, eliminación de AgeHB y mejoría de los cambios histológicos ⁸¹⁻⁸³.

Las recomendaciones de tratamiento varían de acuerdo a la necesidad de administrar tratamiento antirretroviral al paciente coinfectado ⁸⁴.

En la Tabla VB se concentran las recomendaciones de tratamiento anti VHB y seguimiento de acuerdo al conteo celular de CD4+ y carga viral ADN de VHB reportados.

Algoritmo para la selección del tratamiento para la hepatitis B crónica activa en personas coinfectadas con VIH.



Adaptación de las guías europeas para el manejo del paciente coinfectado VIH/VHB.

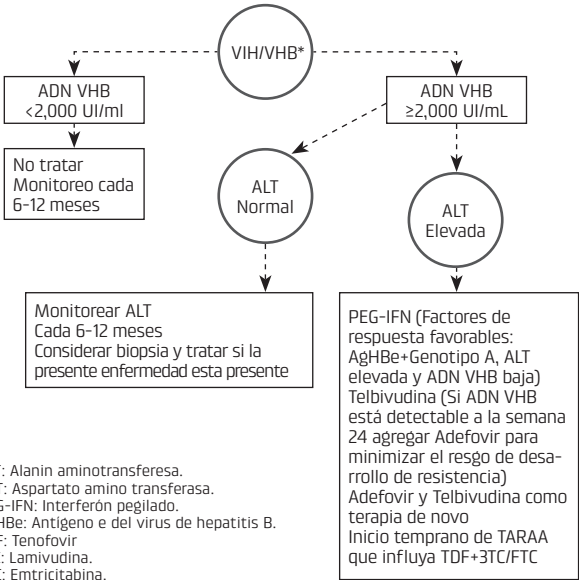
Ag HBe: Antígeno e del virus de hepatitis B. PegIFN: Interferón pegilado.

3TC: Lamivudina, FTC: Emtricitabina

En general, la selección del tratamiento anti VHB dependerá de la existencia o no de criterios para comenzar TARAA. Existen ARVs con actividad dual efectiva en contra VIH y VHB, tal es el caso de los siguientes inhibidores nucleósidos y nucleótidos de transcritasa reversa: emtricitabina, lamivudina y tenofovir. La terapia antir-

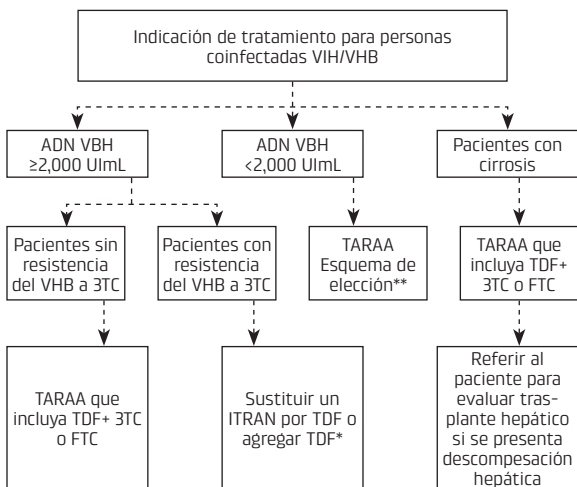
retroviral debe contener al menos 2 fármacos activos anti-VHB para controlar la replicación de éste ADN virus y evitar el desarrollo de resistencia ⁸⁵; se ha observado la presencia de VHB resistente a lamivudina en aproximadamente 40% de las personas después de 2 años de monoterapia con este ARV, en el tratamiento de infección crónica y en aproximadamente 90% después de 4 años cuando se administra como único agente activo en contra de la VHB en personas coinfectadas con VIH ⁸⁶. Debido a lo anterior, actualmente se recomienda iniciar TARAA a personas coinfectadas con indicación de tratamiento para infección crónica activa por VHB (BIII) y reservar otras opciones sin actividad sobre el VIH, como telbivudina, adefovir e interferón pegilado, únicamente para personas en las que no se desea iniciar TARAA o en quienes desarrollan intolerancia o resistencia al tratamiento preferido (BII) ⁸⁷.

Flujograma propuesto para el seguimiento y valoración de tratamiento en personas coinfectadas con VIH/VHB.



Cuando se encuentra indicado, es necesario asegurarse de que el sujeto coinfectado reciba simultáneamente al menos 2 drogas con actividad antiVHB en su esquema antirretroviral, actualmente se recomienda la prescripción de tenofovir+lamivudina ó emtricitabina en el eje (BII), a menos que exista alguna contraindicación. El entecavir es el más potente de las drogas antiVHB (puede reducir la replicación del VHB hasta 7 log), pero tiene solo actividad parcial en contra del VIH (es capaz de seleccionar M184V en personas sin TARAA) y comparte la misma vía de resistencia que emtricitabina, lamivudina y telbivudina ⁸⁸. Entecavir deberá utilizarse solo en personas con TARAA cuando exista intolerancia a los fármacos preferidos, o bien, a dosis mayores en individuos experimentados a lamivudina cuando se presuma resistencia y no existan alternativas de actividad óptima para ajustar el tratamiento (CIII) ⁸⁶.

Algoritmo para la selección del tratamiento antirretroviral en personas coinfectadas con VIH/VHB, de acuerdo a la carga viral del VHB y grado de daño hepático.



Adaptación de las guías europeas para el manejo del paciente coinfectado VIH/VHB.

*TDF: Tenofovir, 3TC: Lamivudina, FTC: Emtricitabina

** Eje de tratamiento con TDF+3TC ó FTC.

Es importante recordar que aún en caso de falla virológica del VIH al TARAA, la terapia anti-VHB no debe ser suspendida, ya que existe el grave riesgo de una reactivación aguda de la hepatitis viral ⁷³.

Detección temprana/reconstitución inmune en personas con VIH/VHB

Se han descrito exacerbaciones agudas de hepatitis B en pacientes coinfectados en quienes se inició tratamiento antirretroviral, predominantemente en aquellos en los que el esquema ARV no incluye un agente activo en contra de hepatitis B y cuando los niveles de carga viral de VHB son elevados. Por esta razón se recomienda la detección temprana de la infección por VHB y tratamiento con agentes con actividad efectiva anti VIH y anti VHB ⁸⁸. Frecuentemente la seroconversión del Ag. eVHB es precedida por un aumento transitorio en las transaminasas, producto de reconstitución inmune. Este incremento no es una indicación para suspender el tratamiento, a menos de que la elevación sea mayor de 5 veces el límite basal de las transaminasas o que existan algunas otras manifestaciones graves de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune ⁸⁹.

5.3.2.4 Prevención

La vacunación contra VHB es de gran importancia para la prevención de la coinfección y sus consecuencias (BII). La generación de anticuerpos en respuesta a la inmunización depende de la cuenta de células CD4, por lo que se recomienda que se realice cuando dicha cuenta sea mayor de 200 células/mm³ y se confirme la presencia de anticuerpos una vez terminado el esquema de vacunación (véase capítulo 5.1) (CIII).

Todos los individuos coinfectados deberían abstenerse de consumir alcohol y recibir educación sexual para reforzar el uso del condón y prevenir la transmisión de nuevas infecciones (CIII). En caso de que no exista inmunidad anti VHA (ausencia de anticuerpos totales o IgG), las personas deberán ser vacunadas (BII).

Coinfección VIH/VHB/VHC

Existen guías bien establecidas para el tratamiento de la coinfección del VIH con hepatitis por VHB y VHC; sin embargo, no existen lineamientos claros para el cuidado de los individuos con VIH/VHB/VHC.

En general, se deben aplicar los mismos criterios de tratamiento (CIII). El inicio de la terapia es recomendable en sujetos con hepatitis crónica activa o cirrosis antes de que se presente descompensación, tal como sucede con la coinfección de un solo virus de hepatitis con el VIH (AI).

En individuos con enfermedad dominante por VHC sin deterioro inmune acentuado (CD4 totales mayores o iguales a 350 cel/mm³), se aconseja el tratamiento con interferón más ribavirina (AI), enfatizando que para aquellos casos con enfermedad progresiva por VHB el interferón también ofrece una actividad satisfactoria en individuos de estas características (BII).

En presencia de enfermedad avanzada por VIH, se recomienda el inicio de un TARAA que incluya dos agentes de actividad dual para VHB y VIH (tenofovir+emtricitabina o lamivudina) y un agente de bajo potencial hepatotóxico como tercer componente (BII). El tratamiento de la infección por VHC se valoraría una vez controlada la replicación viral del VIH y en presencia de mejoría inmunológica (CIII) ⁸⁷.

Tabla VA. Interpretación de los ensayos serológicos para el diagnóstico de infección por VHB.

Interpretación	Ag.sVHB	Ac.sVHB	Ac.core VHB	Ag.eVHB	Ac.eVHB	ADN-VHB
Sin contacto previo con VHB	-	-	-	-	-	-
Infección aguda	+	-	+ (IgM)	+	-	+
Infección previa con inmunidad	-	+	+ (IgG)	-	+	-
Hepatitis B crónica	+	-	+ (IgG)	+	-	+
Infección oculta*	-	-	+ (IgG)	-	-	+
Mutante pre-core	+	-	+ (IgG)	-	+	+
Estado de portador inactivo	+	-	+ (IgG)	-	+	-
Inmunidad posterior a vacunación	-	+	-	-	-	-

*Aún se debate la llamada infección oculta secundaria a escape inmune, la “pérdida” del antígeno de superficie en individuos con replicación activa de bajo grado también se ha relacionado a cepas mutantes para las cuales la sensibilidad de los ensayos serológicos pudiera ser inferior.

Tabla VB. Recomendaciones terapéuticas en personas coinfectadas VIH/VHB con o sin indicación de tratamiento anti-VIH.

VIH/VHB*	CD4 > 350 cel/mm ³	VHB ADN <2,000 UI/mL	ALT normal	- No se recomienda tratamiento - Seguimiento paraclínico cada 6-12 meses
VIH/VHB*	CD4 > 350 cel/mm ³	VHB ADN ≥2,000 UI/mL	ALT normal	- Monitorear ALT cada 3-12 meses - Considerar la biopsia, marcadores serológicos de fibrosis o fibroScan: Los marcadores no invasivos facilitan el seguimiento a intervalos de tiempo más frecuentes con menor riesgo de complicaciones. - Valore tratamiento: Aún con enzimas hepáticas normales. Los individuos con replicación activa del VHB presentan lesión hepática significativa.
			ALT elevada	- Interferón pegilado 2a, 180µg c sem durante 48 sem (PegasysMR) - Los factores de respuesta favorables son: - AgeVHB positivo - VHB genotipo A - ALT elevada - ADN VHB bajo - Telbivudina, 600mg QD**. - Si el ADN de VHB de mantiene detectable a las 24 sem, agregue adefovir para reducir el riesgo de resistencia - Adefovir, 10 mg QD y telbivudina** 600 mg QD durante al menos 12 meses: Opción de novo - Se puede retirar el tratamiento anti-VHB con cautela en individuos con AgeVHB + que han conseguido la seroconversión a AceVHB+ o AcsVHB durante por lo menos 6 meses. - Considerar inicio temprano de TARAA con régimen que incluya tenofovir +emtricitabina o lamivudina+INNTR o IP/r. Con INTR se presenta seroconversión del AcsVHB en un periodo aproximado de 6 meses.

VIH/VHB* CD4 ≤350 cel/mm3	VHB ADN <2,000 UI/mL	- TARAА incluyendo tenofovir +emtricitabina o lamivudina+INNTR o IP/r: - No se recomienda sustituir al tenofovir por otro INTR no activo anti VHB en el TARAА de elección, a menos de que exista intolerancia al fármaco (ej. enfermedad renal descompensada), siendo así se recomienda añadir entecavir 1 mg/día.
	VHB ADN ≥2,000 UI/mL	Sin resistencia a lamivudina - TARAА incluyendo tenofovir +emtricitabina o lamivudina+INNTR o IP/r:
	VHB ADN ≥2,000 UI/mL	Con resistencia a lamivudina - Ajustar tratamiento para incluir al menos dos agentes activos contra el VHB. - Añadir tenofovir cuando el esquema solo contiene lamivudina o emtricitabina. - En presencia de mutaciones de resistencia
	Personas con cirrosis	- TARAА incluyendo tenofovir +emtricitabina o lamivudina+INNTR o IP/r: - Remitir a valoración para trasplante hepático en caso de descompensación.

*Infección crónica de VHB con AgsVHB+ >6 meses. **La telbivudina aún no se ha aprobado para su uso en México.

Referencias

1. Hoffman C. Opportunistic Infections (OIs). In: Hoffman C, Rockstroh JK, Kamps BS, editors. HIV Medicine 2006. 4th ed. Paris, Cagliari, Wuppertal: Flying Publisher; 2006. p. 395-480.
2. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. AIDS. 1997; 11:1731-1738.
3. Gullick R, Mellors J, Havlir D, et al.: Potent and sustained antiretroviral activity of indinavir (IDV) in combination with zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC). Program and abstracts of the 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 1996; Washington, DC. Abstract LB-7.
4. Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, Eron JJ, Katlama C, Johnson 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.
5. Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, et al. AIDS-Related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: The Swiss Cohort Study. JAMA. 1999; 282: 2220-2226.
6. Miller V, Mocroft A, Reiss P, Katlama C, Papadopoulos AI, Katzenstein T, et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1 disease progression: results from the EuroSIDA study. Ann Intern Med. 1999; 130: 570-577.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Missed opportunities for earlier diagnosis of HIV infection -- South Carolina, 1997-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006; 55:1269-1272.



8. Stokes J, Pennock J. and Archibald C.P. Factors associated with late HIV diagnosis in Canada, 1996-2005. Program and abstracts of the AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract MOPE0522.
9. Kiwanuka N, Laeyendecker O, Laeyendecker O, Arroyo M, Robb M, Nalugoda F, Lutalo T, McCutchan F, Gray R, Wawer M, Quinn T, Quinn T, Rakai Health Science Project. Different rates of disease progression by subtype in Rakai, Uganda. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 307.
10. Chang S, Gripshover B, Kuchia M, Sethi AK. An operationalized simple adherence assessment predicts future viral failure among patients attending an urban U.S. HIV care clinic. Program and abstracts of the AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract TUPE0124.
11. Keruly J, Moore R. Immune status at presentation to care has not improved among ART-naïve persons from 1990 until 2006. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 975.
12. Kunches L, Hirschhorn L, Reinhalter N, Coakley E, Musolino J, Ban J, Massachusetts Department of Public Health and Boston Public Health Commission Clinical Quality Management Group. Risk factors for presenting with advanced HIV infection: results from Massachusetts statewide chart reviews 2002-03. Program and abstracts of the AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract WEPE0225.
13. Likatavčius G, Devaux I, Alix J, Downs A, Nardone A. Late HIV diagnosis in Europe. Program and abstracts of the AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract MOPE0561.
14. Losina E, Schackman R, Sadownik S, et al. Disparities in survival attributable to suboptimal HIV care in the US: Influence of gender and race/ethnicity. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 142.

15. Matsui-Santana O, Celis de la Rosa A, Jiménez-Perez LM, Flores-González L. AIDS mortality trends, gender and socioeconomic development, Mexico 1988-2003. Program and abstracts of the AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract MOPE0307.
16. Vargas-Infante Y.A., Martínez-Mendizabal A, Pérez-Flores M, Ruíz-Orozco M, Campos-López P, Saavedra J, Chang H. High frequency of clinical progression and virological failure among patients on antiretroviral treatment admitted to an ambulatory HIV clinic in Puerto Vallarta, Mexico. Program and abstracts of the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract CDB301.
17. Bartos M. Getting clear about vulnerability: focusing on the real epidemic in Latin America. Program and abstracts of the AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract MOPE0874
18. Molton J, Smith C, Chaytor S, Maple P, Brown K, Johnson M et al. Seroprevalence of common vaccine-preventable viral infections in HIV-positive adults. *J Infect* 2010 Apr 18. (Epub ahead of print)
19. Hart M, Steel A, Clark SA, Moyle G, Nelson M, Henderson DC et al. Loss of discrete memory B cell subsets is associated with impaired immunization responses in HIV-1 infection and may be a risk factor for invasive pneumococcal disease. *J Immunol* 2007;178:8212-20.
20. Belaunzarán-Zamudio PF, García-León ML, Wong-Chew RM, Villasís-Keever A, Cuéllar-Rodríguez J, Mosqueda-Gómez JL et al. Early loss of mézales antibodies alter MMR vaccine among HIV-infected adults receiving HAART. *Vaccine* 2009 Nov 23;27(50):7059-64.
21. Durando P, Fenoglio D, Boschini A, Ansaldi F, Icardi G, Sticchi L et al. Immunogenicity of two influenza virus subunit bacines, with or without MF59 adjuvant, administered to human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative adults. *Clin Vaccine Immunol* 2008 Feb;15(No. 2):253-9.
22. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory

Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006 Dec 1;55(No. RR-15):1-48.

23. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR 2009 Apr 10;58(No. RR-4):1-207.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule – United States, 2010. MMWR 2010 Jan 15;59(No. 1):1-4.
25. Geretti AM on behalf of the BHIVA Immunization Writing Committee. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. HIV Medicine 2008; 9: 795-848.
26. Anderson KB, Guest JL, Rimland D: HCV co-infection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta VA Cohort Study. Clin. Infect. Dis. 39(10), 1507-1513 (2004).
27. Bonacini M; Lin HJ; Hollinger FB. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. J Acquir Immune Defic Syndr 2001 Apr 1;26(4):340-4.
28. Strader DB; Wright T; Thomas DL; Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004 Apr;39(4):1147-71.
29. Benhamou Y; Bochet M; Di Martino V; Charlotte F; Azria F; Couteiller A; Vidaud M; Bricaire F; Opolon P; Katlama C; Poynard T. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. Hepatology 1999 Oct;30(4):1054-8
30. Puoti M; Bonacini M; Spinetti A; Putzolu V; Govindarajan S; Zalttron S; Favret M; Callea F; Gargiulo F; Donato F; Carosi G. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. J Infect Dis 2001 Jan 1;183(1):134-7. Epub 2000 Nov 16

31. Sterling RK; Contos MJ; Sanyal AJ; Luketic VA; Stravitz RT; Wilson MS; Mills AS; Shiffman ML. The clinical spectrum of hepatitis C virus in HIV coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Jan 1;32(1):30-7.
32. Rullier A; Trimoulet P; Neau D; Bernard PH; Foucher J; Lacoste D; Winnock M; Urbaniak R; Ballardini G; Balabaud C; Bioulac-Sage P; Le Bail B. Fibrosis is worse in HIV-HCV patients with low-level immunodepression referred for HCV treatment than in HCV-matched patients. *Hum Pathol.* 2004 Sep;35(9):1088-94.
33. Zdzilar, D, Franco-Bronson, K, Buchler, N, et al. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 2000; 31:120.
34. Poynard, T, Bedossa, P, Opolon, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349:825
35. Pol, S, Artru, P, Thepot, V, et al. Improvement of the CD4 cell count after alcohol withdrawal in HIV-positive alcoholic patients. *AIDS* 1996; 10:1293
36. Falck-Ytter Y; Kale H; Mullen KD; Sarbah SA; Sorescu L; McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002 Feb 19;136(4):288-92.
37. Vento S; Garofano T; Renzini C; Cainelli F; Casali F; Ghironzi G; Ferraro T; Concia E Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998 Jan 29;338(5):286-90
38. Pramoolsinsap C; Poovorawan Y; Hirsch P; Busagorn N; Attamasirikul K. Acute, hepatitis-A super-infection in HBV carriers, or chronic liver disease related to HBV or HCV. *Ann Trop Med Parasitol* 1999 Oct;93(7):745-51
39. Recommended adult immunization schedule: United States, 2009*. *Ann Intern Med* 2009; 150:40
40. Liaw YF; Yeh CT; Tsai SL. Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2000 Oct;95(10):2978-80.

41. Thomas DL. Advances in HIV/HCV coinfection. In: Seeskin EP, King E, McGuire S and O'Loughlin Gross T Ed. HIV/AIDS Annual Update 2008. Rancho Mirage, CA: Postgraduate Institute for Medicine and Clinical Care Options, LLC 2008. p. 159-170
42. Saito H, Tada S, Nakamoto N, Kitamura K, Horikawa H, Kurita S, et al. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2004; 29:97-103.
43. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Chistidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C.
44. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-50.
45. Nuñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. The PRESCO trial: role of extended duration of therapy with pegylated interferon alfa-2a plus weight-based ribavirin dose in 389 HCV/HIV co-infected patients. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow 2006; PL13.1.
46. Sauleda S, Juarez A, Esteban JL, et al. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology*, 2001; 34(5):1035-40.
47. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus Ribavirin for chronic Hepatitis C in HIV Coinfected persons. *N Engl J Med* 351:451-459, July 29, 2004
48. Castera L, Verginol J, Foucher J, Le Bail B, Chantelop E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibristest, APRI, and liver biops for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128:343-350.
49. Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S44-8. Epub 2005 Dec.
50. Seef, LB, Hoofnagle, JH. National institutes of health consensus

development conference: Management of hepatitis C: 2002. Hepatology 2002; (Suppl 1):S1.

51. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 347:975, September 26, 2002
52. Prof Michael P Manns MD, John G McHutchison MD, Stuart C Gordon MD, Vinod K Rustgi MD, et al. peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *The Lancet* 2001, 358:9286:958-965
53. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P et al.: Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 300(5), 555-570 (2008).
54. Gregory J. Dorea, b, Francesca J. Torriani, c, Maribel Rodriguez-Torres, d, e, Norbert Bruchfeld, f, Mark Sulkowski, g, Ricard Sola Lamoglia, h, Cristina Turali, i, Nathan Clumeck, j, Mark R. Nelson, k, Maria C. Mendes-Correal, l, Eliot W. Godofsky, m, Douglas T. Dieterich, n, Ellen Yetzer, o, Eduardo Lissen, p and David A. Cooper, a, b Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2007, 21:1555-1559
55. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M et al.: Care of patients co-infected with HIV and HCV: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 21(9), 1073-1089 (2007).
56. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R: High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 41(2), 275-279 (2005)
57. Nunez M, Miralles C, Berdun MA et al.: Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 23(8), 972-982 (2007).
58. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med*, 2003;138(3):197-207.

59. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J et al.: Randomized trial comparing pegylated IFN- α -2b versus pegylated IFN- α -2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 49(1), 22-31 (2009).
60. Panel of the European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the Clinical Management and Treatment of Chronic Hepatitis B and C co-infection in HIV-infected Adults. European AIDS Clinical Society; Jun 2008. The European AIDS Clinical Society Site; [PDF version]. Available on line at: <http://www.eacs.eu/guide/index.htm> Accessed (15-09-2008).
61. Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL: A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV-infected patients. *J. Acquir. Immune Defc. Syndr.* 34(Suppl. 1), S21-S33 (2003).
62. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM: Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naïve patients with HIV infection. *Drugs* 64(18), 2101-2124 (2004).
63. Rockstroh J, Bhagani S, Benhamou Y, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008;9:82-88.
64. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE et al.: Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and HCV genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin. Infect. Dis.* 43(3), 365-372 (2006).
65. Mw Fried et al.: Rapid viral response is more important predictor in genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection. Oral presentation. *Journal of hepatology.* Suppl 2, vol. 48. 43 th annual meeting of EASL 2008.
66. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al.: HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N. Engl. J. Med.* 358(6), 568-579 (2008).
67. Lapeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357: 280-281.

68. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004 Mar 2;140(5):346-55.
69. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Sep 22;358(9286):958-65.
70. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004 Mar 2;140(5):370-81.
71. James Koziel M, Peters MG, Viral hepatitis in HIV infection: current concepts. *N Engl J Med* 2007; 356: 1445.
72. Valdespino JL, Condec, Olaiz fg y Cols. Seroprevalence of hepatitis C among mexicans adults: and emerging public health problem. *Salud Pública de México* 2007; 49 (3).
73. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44: S65-S70.
74. Christian Hoffmann and Fiona Mulcahy. ART 2007. In: Hoffman C, Rockstroh JK, Kamps BS, editors. *HIV Medicine* 2007, 15th ed. Hamburg, Bonn, Paris: Flying Publisher; 2007. p. 89-272.
75. Tsai NC. Practical management of chronic hepatitis B infection. *Semin Liver Dis.* 2004; 24(suppl 1):71-6.
76. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34:1225-41.
77. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41(1): 48-54.
78. Castera L, Vergniol J, Foucher J. et al Prospective comparison of

- transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128(2):343–350.
- 79.Colletta C, Smirne C, Fabris C, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005;42:838–45.
- 80.Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678–86.
- 81.Soriano V, Sheldon J, Belen R, Marina N. Confronting chronic hepatitis B virus infection in HIV: new diagnostic tools and more weapons. *AIDS* 2006; 20: 451–453.
- 82.Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936–62.
- 83.Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857–61.
- 84.Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, Mauss S, Rockstroh J. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV Hepatitis B virus international panel. *AIDS* 2008; 22:1399–1410.
- 85.Pillay D, Cane PA, Ratcliffe D, Atkins M, Cooper D. Evolution of lamivudine-resistant hepatitis B virus and HIV-1 in co-infected individuals : an analysis of the CAESAR study. *AIDS* 2000; 14: 1111–1116.
- 86.McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*, 2007; 356(25):2614–21.
- 87.Panel of the European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the Clinical Management and Treatment of Chronic Hepatitis B and C co-infection in HIV-infected Adults. European AIDS Clinical Society; Jun 2008. The European AIDS Clinical Society Site; [PDF version]. Available on line at: <http://www.eacs.eu/guide/index.htm> Accessed (15-09-2008).

88. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clin Infect Dis* 2004; 39:133-135.
89. Lascar RM, Lopes AR, Gilson RJ, et al. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses in patients who have resolved HBV infection. *J Infect Dis* 2005; 191(7):1169-79.

Anexo VI

CO-INFECCIÓN VIH Y TUBERCULOSIS

Interacción VIH y tuberculosis

La co-infección por VIH y tuberculosis es un problema de salud pública debido a que representa una de las primeras causas a través de las cuales se establece el diagnóstico de la infección por VIH, así mismo es una de las causas de morbi mortalidad en las personas con VIH ¹.

El riesgo de que una persona con VIH desarrolle tuberculosis anualmente es del 13%, por ello, es necesario establecer algoritmos que nos lleven al diagnóstico y establecer un tratamiento adecuado ².

Se han desarrollado guías para el tratamiento antirretroviral y para la tuberculosis lo que ha facilitado el manejo de los pacientes, sin embargo, no han mejorado las capacidades de los profesionales de la salud para educar y adherir al paciente con tuberculosis y VIH ^{1,2}.

La TB y el VIH interaccionan de manera bi-direccional impactando de manera independiente y simultánea el estado inmunológico de las personas con VIH. La activación de los macrófagos para inhibir el crecimiento de las micobacterias se encuentra deteriorada cuando existe infección por VIH, independientemente del conteo celular de CD4+. De tal forma, la TB puede afectar a individuos con enfermedad por VIH temprana o avanzada. Por otro lado, la reducción en los niveles séricos de interferón gamma, elevación y sobre expresión del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) durante la TB activa promueven el deterioro inmunológico e inducen la actividad viral en sujetos coinfectados ^{1,3,4}.

En los individuos seropositivos puede desarrollarse TB activa inmediatamente después de la infección primaria, o bien, como resultado de reactivación de una enfermedad latente ⁹⁰. La reactivación es responsable de >60% de los casos de enfermedad activa en pacientes seropositivos, ésta y la reinfección son más frecuentes en las personas que viven con VIH ⁵.

Actualmente se reconoce una reducción porcentual y absoluta del número de pacientes con VIH/TB en América del Norte y Europa oc-

cidental, atribuida a la promoción de actividades para la prevención, detección y tratamiento de tuberculosis latente y activa y el aumento en el acceso al TARAA en los individuos con VIH, lo cual ha demostrado ser una estrategia efectiva crucial para reducir la incidencia de TB activa^{1,6}.

Recomendaciones para el diagnóstico de tuberculosis

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de infección por VIH, todas las personas deberán ser evaluadas para descartar tuberculosis activa ó latente a través de los siguientes procedimientos:

1. Exploración física buscando síntomas y signos específicos a cualquier nivel (AIII).

Las manifestaciones clínicas dependen del estado inmunológico del paciente al momento de desarrollar la TB activa. Puede presentarse como enfermedad pulmonar o extrapulmonar. En general, la tuberculosis se comporta tal como en el paciente no infectado con VIH cuando los linfocitos CD4+ son >350 cel/mm³. La pérdida de peso, fiebre y diaforesis nocturnas son síntomas generales frecuentes, independientemente de la modalidad clínica de la enfermedad ⁹⁰⁻⁹¹. La forma extrapulmonar o diseminada es más frecuente en aquellos con conteos de células CD4+ <200 cel/mm³ en quienes el sistema inmune es incapaz de prevenir el crecimiento y de controlar a *M.tuberculosis*. Las manifestaciones más comunes son: linfadenopatía, derrame pleural, enfermedad pericárdica, meningitis y diseminación miliar. La enfermedad diseminada y la afectación en SNC son predictores de mayor mortalidad en pacientes con SIDA comparados a otras localizaciones de TB ¹.

2. Prueba de PPD o gama interferón, de acuerdo a disponibilidad (CIII).

La prueba de la tuberculina (PPD) aplicada por el método de Mantoux se considera positiva en personas infectadas por el VIH si se presenta una induración mayor a 5 mm después de 48-72 horas de la inyección intradérmica de 0,1 mL derivado proteínico purificado (PPD), punto de corte que difiere en personas sin la coinfección ⁹⁰⁻⁹¹. Recientemente, se han desarrollado nuevos ensayos in vitro para el diagnóstico de tuberculosis latente (LTBI), algunas de las cuales detectan la liberación de IFN- γ en respuesta a péptidos específicos de *M. tuberculosis*. Dado el alto riesgo de

progresión a enfermedad activa en personas infectadas por el VIH, cualquier persona de esta población con reactividad a alguna de las pruebas de diagnóstico actuales para LTBI deben considerarse infectados con *M. tuberculosis* (véase Figura VIA) ^{1,6,7,8}.

3. Tele de tórax (All).

En una radiografía de tórax puede haber anormalidades diversas o ausencia total de datos patológicos. Hallazgos clásicos son los infiltrados apicales difusos, cavitaciones e infiltrados reticulo-nodulares. También son frecuentes las adenopatías intratorácicas, infiltrados miliares (>10%) y derrames pleurales (>10%). Los infiltrados alveolares localizados pueden confundirse con neumonía comunitaria, y a los difusos con *Pneumocystis jiroveci*. La ocurrencia de adenopatía hiliar o mediastinal se encuentra en un tercio de los pacientes, y su hallazgo en un paciente con infección por VIH debe ser interpretado como altamente sugestivo de TB. Debe notarse que las calcificaciones y engrosamiento pleural pueden ser signos radiográficos de tuberculosis previa, e indicar el riesgo de enfermedad por reactivación. Una radiografía normal NO excluye en diagnóstico ^{1,9}.

4. Baciloscopias (All).

Los bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) se encuentran en el examen microscópico de expectoración en 31 a 89% de los individuos con infección dual por TB/VIH⁹¹. La sensibilidad y especificidad de la microscopía del esputo es pobre, pero se presentan resultados positivos aún sin evidencia de patología en la radiografía de tórax convencional⁹²⁻⁹³. Aún con personal experimentado se requieren de 5,000 a 10,000 micobacterias/mL para que una baciloscopia resulte positiva, y no es posible discriminar a las micobacterias tuberculosas de las no-tuberculosas en este estudio. Para aumentar la sensibilidad diagnóstica de la microscopía directa, se deben solicitar muestras de expectoración matutina en por lo menos 3 días seriadados y comprobar por el personal de salud que efectivamente la muestra sea de expectoración. En individuos con dificultades para expectorar, el esputo puede ser inducido en 3 sesiones con solución hipertónica de cloruro de sodio al 3% nebulizada, o bien, a través de aspirados gástricos matutinos tempranos o lavado bronquioalveolar para baciloscopia directa y cultivos ⁹²⁻⁹³. Con la finalidad de preservar la viabilidad de las micobacterias, la muestra obtenida del aspirado debe ser amortiguado en solución de carbonato de sodio al 10% o fosfato

sódico anhidro al 40% para su transporte al laboratorio. Los casos de tuberculosis pulmonar bacilífera disminuyen en los estadios más avanzados de la enfermedad ¹.

5. Cultivos de secreciones, tejidos u órganos (BII).

Mycobacterium tuberculosis se recupera en 74 a 95% de los cultivos de expectoración, lo que significa que en 50% de las muestras con desarrollo micobacteriano no se encuentran bacilos ácido-alcohol resistentes en el estudio directo¹¹⁵⁻¹¹⁶. Los cultivos son útiles para incrementar la sensibilidad diagnóstica de las baciloscopías directas en la mayoría de los casos, efectuar la identificación, para descartar infección por micobacterias atípicas y realizar pruebas de susceptibilidad a los fármacos antituberculosis. Cuando existe enfermedad diseminada con linfadenitis, la sensibilidad diagnóstica de la baciloscopía en el material obtenido por punción de ganglios necrozados es de alrededor de un 90%. La típica inflamación crónica granulomatosa frecuentemente se encuentra ausente en los estudios histopatológicos de personas coinfectadas con VIH/tuberculosis e inmunosupresión avanzada¹.

6. Ensayos de amplificación de ácidos nucleicos (CIII).

Los estudios de amplificación directa pueden realizarse directamente en especímenes clínicos como la expectoración y ser útiles en personas con baciloscopías positivas, para establecer el diagnóstico nosológico. Sin embargo, cuando las baciloscopías son negativas los ensayos de amplificación tienen menor sensibilidad y escaso valor predictivo negativo, deben ser utilizadas e interpretadas con precaución (AIII)¹.

Recomendaciones para el tratamiento de TB activa en personas que viven con VIH

En general, las categorías diagnósticas y tratamiento de la tuberculosis no difiere en personas con o sin infección por VIH (AI). Los esquemas de tratamiento para las formas pulmonares no cavitadas en las que no existe sospecha de drogoresistencia para la terapia antituberculosis incluyen una fase inicial o intensiva de dos meses con rifampicina, isoniazida, pirazinamida más etambutol, seguida de una fase de continuación o consolidación de por lo menos cuatro meses con isoniazida más rifampicina en enfermedad pulmonar no cavitada (AI), ver. La terapia de sostén deberá prolongarse en personas con enfermedad pulmonar cavitada o con afección extrapulmonar (6 a 9 meses), y especialmente en

sujetos con afección a hueso o el SNC (9-12 meses) (AII). Aún cuando el tratamiento para la tuberculosis en México se otorga en el primer nivel de atención, se recomienda para los casos de tuberculosis y VIH, este debe ser administrado y vigilado por personal médico y paramédico capacitado en la atención de las personas con VIH. Cuando se ha confirmado la susceptibilidad a rifampicina, isoniazida y pirazinamida, el etambutol puede ser descontinuado antes de completar los dos meses de la fase intensiva (AI). Se recomienda la administración del tratamiento utilizando la estrategia TAES (AII), es decir, la administración oral del medicamento al paciente es bajo supervisión directa del personal de salud. Las formas pulmonares cavitadas y la tuberculosis con afectación ósea o del SNC son indicación de esquemas más prolongados de tratamiento ^{1,10}.

Dada la variabilidad de la sensibilidad para los ensayos diagnósticos, se recomienda iniciar el tratamiento antituberculosis empírico en pacientes con moderada a elevada sospecha de enfermedad activa, una vez que se ha realizado el abordaje clínico completo (AII). El tratamiento debe ser planificado para completar la totalidad de las dosis indicadas más que a un periodo de tiempo determinado (AIII)⁹². Únicamente en los casos de tuberculosis meníngea o de enfermedad pericárdica se encuentra indicado administrar corticoesteroides adyuvantes (dexametasona 0.3-0.4 mg/kg en dosis reducción durante 6-8 sem, o prednisona 1 mg/kg durante 3 sem con reducción progresiva en 3-5 sem), (AII). Todos los pacientes en tratamiento con isoniazida deben recibir un suplemento con piridoxina para reducir las reacciones adversas de neurotoxicidad (BIII) ^{1,11}.

5.4.3.1 Consideraciones importantes para la administración del tratamiento antituberculosis en personas coinfectadas con VIH/TB:

- A. En individuos con $CD4+ < 100 \text{ cel/mm}^3$ se prefiere la administración diaria durante la fase inicial del tratamiento (7 días/sem durante 56 dosis ó 5 días/sem por 40 dosis) (AII), y en por lo menos 3-5 dosis semanales directamente observadas en la fase de sostén (AIII) ^{1,10}.
- B. Para sujetos con $+100 \text{ cel/mm}^3$, la administración de la fase inicial y sosten deberá ser igual que el incicso (A), sin embargo de no ser posible iniciar la terapia antirretroviral esta debe ser iniciada a mas tardar entra la octava y doceaba semana de iniciado el tratamiento antituberculoso.

C. La dosis una vez por semana con rifapentina+isoniazida no debe ser ofrecida en personas coinfectadas con VIH/TB (BI) ^{1,11,12}.

Embarazadas con VIH y tuberculosis activa

En todas las mujeres con tos de 2 a 3 semanas de duración deben efectuarse pruebas de detección de la tuberculosis activa. En las embarazadas con tuberculosis activa el tratamiento de la tuberculosis es prioritario, aunque con un adecuado seguimiento, también puede realizarse en forma simultánea el tratamiento de la infección por VIH. El momento óptimo para iniciar el TARV depende del recuento de linfocitos CD4, la tolerancia al tratamiento antituberculoso y otros factores clínicos pero se ha recomendado entre 2-8 semanas de iniciado el tratamiento para la tuberculosis. Deben considerarse las interacciones farmacológicas durante el embarazo más las de los antirretrovirales y los medicamentos antituberculosos.

Una pauta basada en EFV es el tratamiento de primera línea recomendado para las pacientes con tuberculosis e infección por el VIH, pero este tratamiento solo puede considerarse en las mujeres embarazadas que se encuentran en el segundo o el tercer trimestre de embarazo y que puedan asegurar un método anticonceptivo eficaz después del parto. No hay experiencia para recomendar el uso simultáneo de nevirapina y rifampicina en mujeres embarazadas.

Otra opción incluyen las pautas de tres INTI, como la combinación de AZT + 3TC + ABC. Se recomienda evitar el uso de los inhibidores de la proteasa en forma simultánea al tratamiento con rifampicina. Su uso con SQV/r (1000 mg/100 mg dos veces al día) se ha asociado a hepatotoxicidad grave, aunque en determinadas circunstancias (presencia de virus resistente, fallo al tratamiento de primera línea, etc.) puede ser necesario utilizar este esquema bajo un monitoreo estrecho. Otras opciones incluyen utilizar LPV con dosis altas de ritonavir (400mg/400 mg dos veces al día) o SQV/r (400 mg/400 mg dos veces al día), siempre que se pueda realizar un cuidadoso

Tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR) en VIH

La TB-MDR es una forma específica de tuberculosis drogorresistente. Se manifiesta cuando las bacterias causantes de la tuberculosis son resistentes por lo menos a la isoniazida y a la rifampicina, los dos

medicamentos antituberculosos más potentes. La TB-XDR presenta resistencia a dichos medicamentos, mas a todos los tipos de fluoroquinolonas y a por lo menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina). La TB-MDR se asocia a un riesgo mayor de fracaso terapéutico en pacientes que adquieren la infección con cepas MDR ó en quien ya ha fracasado a un tratamiento previo⁹². Estos casos deben ser valorados por el Comité de Resistencia de Tuberculosis correspondiente y el tratamiento debe seguir las guías de fármacoresistencia para esta enfermedad (AII), de la misma manera deberán ser referidas todas aquellas personas que curse con recaída de la tuberculosis o en quienes exista historia de abandonos múltiples (CIII). La terapia para TB-MDR y XDR debe ser optimizada con fármacos antituberculosis de segunda línea a los que se confirme susceptibilidad microbiológica, durante un periodo no menor de 24 meses y bajo estricta supervisión de un médico especializado en el tratamiento de tuberculosis drogo resistente (CIII) ^{1,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}.

Respuesta de los co-infectados por VIH/TB al tratamiento de TB

En general, la frecuencia de recurrencia después de completar un curso de quimioterapia es más alta en personas que viven con el VIH/SIDA. Algunas observaciones recientes sugieren que 9 meses de tratamiento podrían reducir el riesgo de recaída comparado con el esquema convencional de 6 meses ^{92,93,94}. Sin embargo, otros varios estudios indican una satisfactoria respuesta a seis meses de tratamiento para tuberculosis basado en rifampicina (AII), por lo que habría que esperar resultados de estudios comparativos aleatorizados en desarrollo para modificar las recomendaciones de tratamiento actuales.

Recomendaciones para el inicio del TARAA en personas coinfectadas por VIH/TB

Enseguida se concentran algunas consideraciones para programar el inicio o ajustar el TARAA en personas con VIH y TB activa:

- A. Aunque no se ha establecido el momento óptimo para iniciar el TARAA en personas con TBA previamente vírgenes a los ARV, los estudios recientes indican Actualmente se recomienda retrasar ésta terapia de 2 a 8 semanas después de comenzar el tratamiento de la TB (BII), para reducir la probabilidad de efectos adversos del

tratamiento, interacciones farmacológicas y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, que son las complicaciones más frecuentes del tratamiento conjunto de la TBA y el VIH,^{1,12}.

- B. En personas inmunocomprometidas con $CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$, el inicio del TARAA unos pocos días o semanas después del tratamiento antituberculosis reduce el riesgo de complicaciones oportunistas y muerte, de acuerdo a lo anterior algunos autores sugieren utilizar la siguiente escala de acuerdo al juicio del clínico (CII) ^{1,12}.
- $CD4 < 100 \text{ cel/mm}^3$: inicio después de 2 sem
 - $CD4 100\text{-}200$: inicio después de 8 sem
 - $CD4 200\text{-}350$: inicio después de 8 sem
 - $CD4 > 350$: inicio después de 8 a 24 sem
- C. Una vez que se ha tomado la decisión de iniciar TARAA, éste debe incluir 2 INTR+INNTR, debido al riesgo de hepatotoxicidad e interacciones farmacológicas de los ARV con la rifampicina (en México no se encuentra disponible la rifabutina). Idealmente el tratamiento se basará en efavirenz (ej. TDF+FTC+EFV) (AIII). Otras alternativas subóptimas y temporales serían esquemas de 3 ó 4 INTR (ej. AZT+3TC+ABC; AZT+3TC+TNF ó AZT,3TC,ABC,TNF) (AIII), exclusivamente para casos sin experiencia previa a ARV en los que se encuentren contraindicados el EFV y la NVP ^{1,11,12,13}.
- D. La rifampicina estimula la actividad de la enzima hepática citocromo P450 que metaboliza a los IP, ITRNN de 1ra y 2da generación, maraviroc, y raltegravir (ver tabla VIA). Ésto conlleva a la reducción de los niveles plasmáticos de estos ARV y también altera los de esta rifamicina. No obstante, la administración de la rifampicina es prioritaria para la eficacia del tratamiento antituberculosis y siempre debe ser incluida, a menos de que exista la posibilidad de sustituirla por rifabutina (AII) ^{1,2}.
- E. Para aquellos casos en que el paciente ya se encuentra recibiendo TARAA al momento del diagnóstico de TBA, se debe evaluar el ajuste de la terapia en caso de que el régimen indicado presente interacciones farmacológicas potenciales con el tratamiento antituberculosis (AIII).

- F. Actualmente no se recomienda la administración simultánea de rifampicina+IP reforzados o no reforzados. La coadministración reduce significativamente los niveles de los IP facilitando la falla viral del TARAA e incrementa el riesgo de hepatotoxicidad farmacológica (BII) ¹.
- G. Esquemas “hiperreforzados” con 2INTR+saquinavir/ritonavir (400/400 mg dos veces al día) (BII)⁹³, o lopinavir/ritonavir (400/400) (AIII) con dosis mayores de ritonavir bid, pueden ser útiles en pacientes con mutaciones de resistencia a INTR e INNTR que requieren la coadministración de rifampicina. Sin embargo, estos esquemas pueden causar intolerancia gastrointestinal o hepatitis farmacológica. Los individuos que los reciben deben ser monitoreados estrechamente, o bien, valorar la sustitución transitoria del IP por enfuvirtide (CIII)¹.

5.4.7 Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI)

Del 8 al 43% de los sujetos coinfectados con VIH/TB pueden presentar exacerbación de los síntomas, signos o manifestaciones radiográficas de TB después de comenzar el tratamiento anti tuberculosis o el TARAA⁹². Esta reacción ocurre dentro de los primeros 3 meses en la mayoría de los casos, y es más frecuente cuando la persona tiene menos de 50 linfocitos CD4, que presentan una concentración elevada de antígenos al inicio de la terapia o que comienzan el TARAA con una diferencia menor a 30 días de iniciado el tratamiento anti-tuberculosis. Los signos/síntomas más frecuentes de reconstitución inmune son fiebre, linfadenopatía, lesiones en SNC y empeoramiento de los infiltrados pulmonares/derrame en la radiografía de tórax^{94-97,98}. Este diagnóstico presupone una evaluación cuidadosa que excluya otras etiologías, especialmente falla al tratamiento de TB. El SIRI puede contribuir al incremento en la mortalidad durante los primeros meses del TARAA.

El SIRI no es indicación para suspender el TARAA en casos leves y moderados, en general los síntomas pueden responder al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AII), y cuando la reacción es grave, se recomienda la administración de prednisona 1 mg/kg durante 1-4 sem y posteriormente dosis de reducción (BIII) ^{1,23}.

5.4.8 Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con VIH y TB latente

Una vez adquirida la tuberculosis, las personas que viven con el VIH/SIDA tienen un riesgo acumulado de presentar TB activa de hasta un 50%, y un riesgo anual de reactivación del 10%. El diagnóstico y tratamiento oportunos son necesarios para mejorar el pronóstico de los individuos coinfectados y reducir el riesgo de transmisión. El tratamiento de la tuberculosis latente (LTBI) es efectivo para reducir la incidencia de TB en poblaciones con riesgo moderado y alto de TBA (BIII)^{1,24}.

Una vez que se ha descartado TB activa, las personas con infección por VIH y diagnóstico de LTBI deberán recibir isoniazida+piridoxina diariamente (AII) o dos veces a la semana (BII) durante 9 meses^{91,92}. Este tratamiento también debe ofrecerse en los casos en los que las pruebas diagnósticas de LTBI son negativas pero se ha confirmado contacto con una persona infectada de TB pulmonar o cuando existe evidencia radiográfica de enfermedad activa (ej. nódulo pulmonar, engrosamiento pleural) (AII). Esquemas de tratamiento alternativos, como rifampicina+pirazinamida se han asociado a una frecuencia mayor de efectos adversos (hepatotoxicidad), por lo que actualmente no se recomiendan (DI). La monoterapia con rifampicina o rifabutina (no disponible en México) durante 4 meses es otra alternativa para las personas que no pueden tomar INH o que han estado expuestos a un caso índice INH-resistente conocido (BIII); no obstante, debe considerarse cuidadosamente la decisión de recurrir a un régimen que contenga una rifamicina debido a las posibles interacciones medicamentosas que ésta ocasione en el régimen de TARAA ^{2,25}.

El tratamiento de LTBI con uno o dos fármacos que no sean INH, RIF, o rifabutina para personas expuestas a TB resistente a INH y/o RIF, debe basarse en el riesgo relativo de exposición a grandes concentraciones de organismos resistentes y acordarse con las autoridades de salud pública (AII). Se recomienda administrar el tratamiento bajo observación directa a individuos con regímenes de dosificación intermitente (AI) a fin de maximizar las tasas de terminación de régimen¹.

5.4.9 Necesidad de reducir la transmisión de TB nosocomial

Los sujetos bacilíferos deben ser aislados para evitar la transmisión de la tuberculosis en clínicas, hospitales y la comunidad. Idealmente en cuartos de presión negativa o por lo menos, con el uso de cubrebocas con factor de protección N-95 (AII). No debe olvidarse el estudio de contactos para descartar la presencia de otros individuos con infección activa o latente en el círculo social del caso índice (AIII) ^{1,25}.

5.4.10 Consentimiento informado para prueba de VIH en personas infectadas por TB

Siempre debe descartarse la tuberculosis en sujetos diagnosticados con la infección por VIH, y de la misma forma, es imperativo solicitar pruebas serológicas anti VIH previo consentimiento informado por escrito a todos aquellos individuos con diagnóstico de TBA (AII) ²⁶. Esta práctica ofrece los siguientes beneficios:

- Detección y tratamiento oportuno de la infección VIH
- Prevención y tratamiento de otras infecciones asociadas
- Evitar efectos adversos del tratamiento



Recomendación del Programa de Tuberculosis y el Programa de VIH.

Detección de infección por VIH en personas con TB:

- Ofrecer la prueba de VIH a todas las personas con TB de manera rutinaria (opt out screening) : 1) realizar la prueba de VIH después de notificar a la persona que la prueba se llevará a cabo y 2) la persona puede declinar o diferir la prueba de VIH.
- Las personas que resulten VIH+, deberán referirse a la unidad de atención especializada en VIH para su atención.
- Búsqueda de TB activa y latente en personas con infección por VIH:
- Una vez establecido el diagnóstico de infección por VIH se deberá buscar intencionadamente tuberculosis activa o latente. Es recomendable que en el estudio de TB las personas con VIH sean evaluadas primero por la o el médico tratante bajo los algoritmos convencionales ante la presencia de tos con expectoración, fiebre vespertina, pérdida de peso y diaforesis nocturna. En caso necesario debe ser referido a otro nivel de atención que cuente con los recursos necesarios para estudios más dirigidos mediante cultivos, PCR, diagnóstico molecular, TAC, RX e Histopatología entre otros.
- Tratamiento de TB latente en personas con VIH:
- El tratamiento de TB latente será con el uso de isoniazida de acuerdo a la NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud, como mínimo por 6 meses, con la posibilidad de extensión a 9 meses, de acuerdo a criterio clínico y recuperación inmunológica de la persona con VIH o SIDA. El tratamiento con isoniazida deberá iniciarse inmediatamente después de que se descarte la TB activa, con aseguramiento del esquema completo.



- Tratamiento de TB activa en personas con VIH:
- Se implementará de acuerdo a la NOM-006-SSAA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.
- Tratamiento ARV en personas con coinfección por VIH y TB activa:
- La coinfección TB/VIH es una indicación formal de inicio de tratamiento ARV y se deberá implementar dependiendo de la cantidad de CD4.
- Se recomienda iniciar esta terapia ARV entre 2 y 8 semanas después de comenzar el tratamiento de la TB, para reducir la probabilidad de efectos adversos del tratamiento, interacciones farmacológicas y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

BIBLIOGRAFIA

1. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents 2008
2. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis*. 2005;191:150-158.
3. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:129-135.
4. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2003;188:1146-1155.
5. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:129-135.
6. CDC, American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America, Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*, 2003. 52(RR-11): p. 1-77.
7. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49(No. RR-6).
8. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49(No. RR-6).
9. Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:2060-7.

10. NOM 006 SSA2-1993. Para la prevención de la tuberculosis en la atención primaria de la salud.
11. Molly F. Franke, James M. Robins, Jules Mugabo, Felix Kaigamba5, Lauren Eet all. Effectiveness of Early Antiretroviral Therapy Initiation to Improve Survival among HIV-Infected Adults with Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. *PLoS Medicine*.
12. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, Edmonds KL, Spahlinger T, Hom DL, Aung H, Mugenyi P, Ellner JJ, Whalen CW. Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 233–238.
13. CDC. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system—New York, 1991. *MMWR* 1992;41:507–9.
14. Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *JAMA* 1996;276:1229–35.
15. Agerton TB, Valway SE, Blinkhorn RJ, et al. Spread of strain W, a highly drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*, across the United States. *Clin Infect Dis* 1999;29:85–92.
16. CDC. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs—worldwide, 2000–2004. *MMWR* 2006;55:301–5.
17. CDC. Revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. *MMWR* 2006;55:1176.
18. Wells CD, Cegielski JP, Nelson L, et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis—the perfect storm. *J Infect Dis* 2007;196(Suppl 1):S86–107.
19. Samper S, Martín C. Spread of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2007;13:647–8.
20. CDC. Extensively drug-resistant tuberculosis—United States, 1993–2006. *MMWR* 2007;56:250–3.

21. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575–80.
22. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:75-80.
23. French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2007. 4(1):16-21.
24. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIVinfected persons. *Chest*, 2001. 120(1):193-7.
25. American Thoracic Society and CDC, Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*, 2000. 49(RR-6): p. 1-51.
26. NOM010.SSA2-2011. Para la prevención y Control de la Infección por el VIH

Figura VIA

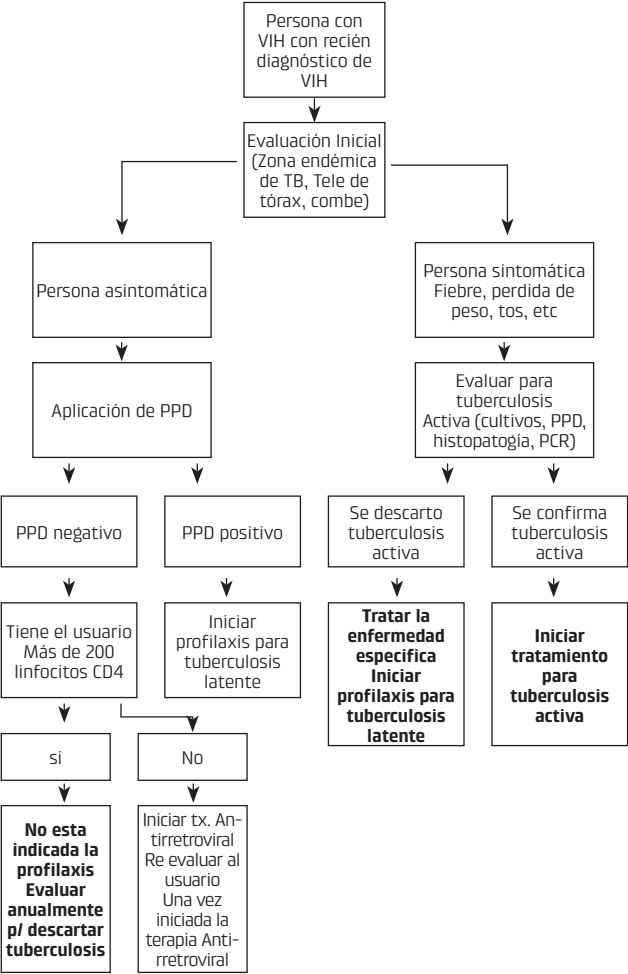


Tabla VIA. Recomendaciones para el tratamiento antituberculoso de pacientes con infección por VIH/SIDA

Fase Inicial [E. Rifampicina/isoniacida/pirazinamida/ etambutol 600/300/1500/1200 mg ¹]			Fase de Sostén [E. rifampicina/isoniacida 800/600 mg tres veces por semana ²]			Evidencia	
R	Drogas	Intervalo y dosis	R	Drogas	Intervalo y dosis	HIV-	HIV+
1	INH+ RIF+ PZA+EMB	6 días/sem x 60 do	1a	INH/RIF	7 d/s x 126 do ó 5 d/s x 90 do	AI	AII
2			2b	INH/RIF	3 v/s x 36 do	AII	BII**
3			3c	INH/RIF	3 v/s x 54 do	BI	BII**

Pacientes con cavitación pulmonar y baciloscopías positivas a los 2 meses de tratamiento deben recibir 7 meses en la fase de sostén. Dosificación: EMB 15-20 mg/Kg/día de peso, INH 4-6 mg/Kg/día, RIF 8-12 mg/Kg/día, PZA. 20-30 mg/Kg/día, según la OMS. 1 Cada comprimido de dotbal fase intensiva contiene: EMB 300 mg, INH 75 mg, RIF 150 mg, PZA 400 mg. 2 Cada comprimido de dotbal fase de sostén contiene: INH 400 mg, RIF 300 mg.

Abreviaturas: EMB=Etambutol, INH=Isoniacida, RIF=Rifampicina, PZA=Pirazinamida, RFP=Rifapentina, d/s= días por semana, v/s= veces a la semana, x=por, do=dosis. Definición de evidencia: A. Preferido, B. Alternativa aceptable, C. Ofrecido cuando A y B no están disponibles, E. Nunca debe ser administrado. I. Ensayo clínico aleatorizado. II. Ensayos clínicos no aleatorizados o aplicados en diferente población, III. Opinión del experto. ** No recomendado en paciente seropositivo con <100 CD4/mm³.

MÉXICO 2012



Guía de Manejo Antirretroviral
de las Personas con VIH
Centro Nacional para la Prevención
y el Control del VIH/SIDA
CENSIDA

